

Università degli Studi di Napoli “Federico II”
Facoltà di Medicina Veterinaria



Corso di Dottorato in Scienze Cliniche e
Farmaco-Tossicologiche Veterinarie
XXIV ciclo

Tesi di Dottorato in Andrologia Veterinaria

**“Valutazione Eco-contrastografica e con
Tomografia Computerizzata della ghiandola
prostatica normale e patologica nel cane”**

Relatore
Prof. Marco Russo

Candidato
Dott.ssa Attanasi Gabriela A.

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	- 12 -
1.1 EMBRIOLOGIA ED ANATOMIA	- 16 -
1.2 FISIOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA E PATOFISIOLOGIA	- 27 -
1.3 PATOLOGIE PROSTATICHE	- 35 -
1.3.1 IPOTROFIA/ATROFIA	- 37 -
1.3.2 IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA/METAPLASIA	- 38 -
1.3.2 CISTI PROSTATICHE E PARAPROSTATICHE	- 45 -
1.3.3 PROSTATITI BATTERICHE	- 48 -
1.3.4 ASCESSI PROSTATICI	- 54 -
1.3.5 NEOPLASIE PROSTATICHE	- 57 -
1.4 PROTOCOLLO DIAGNOSTICO	- 64 -
1.4.1 PALPAZIONE, EMATOBIOCHIMICO, MARKERS SIERICI E SEMINALI, ESAME URINE, ESAME DEL FLUIDO PROSTATICO	- 67 -
1.4.2 ESAME RADIOGRAFICO E CISTOURETROGRAFIA	- 75 -
1.4.3 ULTRASONOGRAFIA ED ULTRASONOGRAFIA CON COLOR-DOPPLER....	- 82 -
1.4.4 ESAME CITOLOGICO E BIOPTICO	- 95 -

1.5 STATO DELL'ARTE DEL MEZZO DI CONTRASTO ECOGRAFICO IN MEDICINA VETERINARIA	- 98 -
1.5 STATO DELL'ARTE DELLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA IN MEDICINA VETERINARIA	- 106 -
2. MATERIALI E METODI	- 117 -
3. RISULTATI.....	- 134 -
4. DISCUSSIONE.....	- 153 -
BIBLIOGRAFIA	- 158 -

INDICE DELLE FIGURE E DELLE TABELLE

Figura 1: Localizzazione anatomica della ghiandola prostatica normale nel cane.	- 14 -
Figura 2: Anatomia macroscopica normale della prostata di cane.	- 15 -
Figura 3: Rappresentazione schematica dello sviluppo maschile a partire dallo stato indifferenziato sotto stimolazione ed inibizione degli steroidi sessuali e dei peptidi regolatori. (Kuiper, 2010).....	- 23 -
Figura 4: Stadio precoce di sviluppo della ghiandola prostatica. Le gemme epiteliali originatesi dall'uretra embrionale (P), migrano attraverso il mesenchima (M) per formare	

isole di cellule dalle quali si formeranno gli acini prostatici. (LeRoy & Northrup, 2009)..

..... - 24 -

Figura 5: Struttura ghiandolare della prostata. È da notare l'abbondante tessuto connettivo presente tra le ghiandole..... - 24 -

Figura 6: Particolare della struttura ghiandolare della prostata, costituita da ghiandole tubulo-acinose composte, che presentano numerosi ripiegamenti..... - 25 -

Figura 7: Particolare della struttura ghiandolare. È da notare l'epitelio ghiandolare batiprismatico semplice, con cellule a nucleo basale e citoplasma basofilo..... - 25 -

Figura 8: Immagine TC volume rendering della vascolarizzazione della regione pelvica..
..... - 26 -

Figura 9: Regolazione ormonale della ghiandola prostatica e punti d'intervento terapeutico. - 34 -

Figura 10: Iperplasia prostatica benigna: vescica (asterisco) e aumento bilaterale e simmetrico della ghiandola prostatica (freccia) - 44 -

Figura 11: A-Iperplasia prostatica con aumento di volume delle cellule epiteliali e sollevamento in pliche dell'epitelio stesso; B-Iperplasia prostatica con aumento della componente interstiziale..... - 45 -

Figura 12: Classificazione delle cisti prostatiche..... - 47 -

Figura 13: Ghiandola prostatica con presenza di cisti parenchimali di diverse dimensioni a contenuto anecogeno, associate ad iperplasia prostatica..... - 48 -

Figura 14: Grave prostatite acuta	- 54 -
Figura 15: Ascesso prostatico di grosse dimensioni nella porzione più dorsale, associato ad iperplasia benigna.	- 56 -
Figura 16: Aspetto macroscopico dell'adenocarcinoma prostatico. I margini della ghiandola sono irregolari ed il parenchima ghiandolare ha aspetto lardaceo.	- 63 -
Figura 17: Adenocarcinoma prostatico in stadio avanzato, con aspetto multinodulare.	- 63 -
Figura 18: Algoritmo diagnostico delle patologie prostatiche.....	- 66 -
Figura 19: Ispezione digito-rettale associata a palpazione dell'addome caudale.....	- 74 -
Figura 20: Radiografia dell'addome caudale di un cane. È da notare l'aumento di volume della ghiandola e la dislocazione in senso craniale della vescica.	- 81 -
Figura 21: Immagine ecografica in sezione trasversale della prostata dello stesso cane. Sono da notare le maggiori informazioni fornite dall'ultrasonografia rispetto alla radiografia.....	- 81 -
Figura 22: A- Scansione longitudinale della ghiandola prostatica normale; B- Scansione trasversale della ghiandola prostatica normale.....	- 93 -
Figura 23: A- Prostatomegalia associata a cisti parenchimale con margini irregolari e mal definiti e contenuto anecogeno. Diagnosi istologica: Iperplasia Prostatica Benigna. B- Lesione testicolare a margini maldefiniti e contenuto ipoecogeno dello stesso cane.	

Diagnosi Istologica: Tumore delle cellule di Leyding (cellule interstiziali). C- Aspetto macroscopico del testicolo.	- 94 -
Figura 24: Tecnica di aspirazione con ago-sottile della ghiandola prostatica per via trans-addominale ed eco-guidata.	- 96 -
Figura 25: Tecnica di aspirazione con ago-sottile della ghiandola prostatica per via perirettale.	- 97 -
Figura 26: Tecnica per l'esecuzione di biopsia con tru-cut, per via trans-addominale ed ecoguidata.	- 97 -
Figura 27: Sezione TC dell'addome di un cane, che evidenzia il concetto di tomografia. ...	- 114 -
Figura 28: Tipologie di sezione, terminologia e immagini TC del cranio umano e canino.	- 115 -
Figura 29: Scala di grigi TC con le unità Hounsfield assegnate.	- 115 -
Figura 30: Rappresentazione delle più comuni window settings, dove WW rappresenta il range di scala di grigi.	- 116 -
Figura 31: L'immagine TC è composta di una matrice sulla quale vengono rappresentati i pixel, i quali sono la rappresentazione bidimensionale di un volume di tessuto, chiamato voxel.	- 116 -

Figura 32: Scansione longitudinale con registrazione dei diametri della prostata, del soggetto 8, cane meticcio di 9 anni, affetto da iperplasia benigna e moderata prostatite linfoplasmacellulare.	- 120 -
Figura 33: Scansione trasversale con registrazione dei diametri della prostata dello stesso soggetto dell'immagine precedente.	- 120 -
Figura 34: Esame Color Doppler della prostata dello stesso soggetto dell'immagine precedente.	- 121 -
Figura 35: Immagini ecografiche, ottenute sopprimendo tutti i segnali acustici provenienti dal parenchima prostatico e lasciando solo quello proveniente dalla capsula sia, A- del caso 8, con IPB e prostatite, e B- del caso 2, normale.	- 122 -
Figura 36: Frame successivi del filmato registrato per la prostata in scansione longitudinale del caso 2, del gruppo degli animali sani.	- 123 -
Figura 37: Frame successivi del filmato registrato per la prostata in scansione trasversale del caso 4, del gruppo degli animali sani.	- 124 -
Figura 38: Frame successivi del filmato registrato per la prostata in scansione longitudinale del caso 1, del gruppo degli animali con patologia prostatica.	- 125 -
Figura 39: Frame successivi del filmato registrato per il caso 8, del gruppo degli animali con patologie prostatiche.	- 126 -

Figura 40: A- Curve di perfusione tempo/intensità, accanto alle mappe cromatiche dell'organo; B- Ricostruzione 3-D delle mappe, ottenute in precedenza, del caso 2 degli animali sani.....	- 128 -
Figura 41: A- Curve di perfusione tempo/intensità, accanto alle mappe cromatiche dell'organo; B- Ricostruzione 3-D delle mappe, ottenute in precedenza, del caso 4 degli animali sani.....	- 129 -
Figura 42: A- Curve di perfusione tempo/intensità, accanto alle mappe cromatiche dell'organo; B- Ricostruzione 3-D delle mappe, ottenute in precedenza, del caso 20 degli animali con patologia prostatica.....	- 130 -
Figura 43: A- Curve di perfusione tempo/intensità, accanto alle mappe cromatiche dell'organo; B- Ricostruzione 3-D della mappa, ottenuta in precedenza, del caso 15 degli animali con patologia prostatica.....	- 131 -
Figura 44: A- Scansione longitudinale della prostata del caso 4, ove si nota il parenchima omogeneo e lievemente iperecogeno ed al centro una linea ipoecoica a decorso obliquo corrispondente all'uretra, B- Scansione Trasversale della prostata del caso 3, ove, invece, l'uretra è la struttura circolare ipoecogena al centro.	- 136 -
Figura 45: Scansione longitudinale della prostata del caso 8, affetta da IPB e prostatite linfoplasmacellulare, dove si nota un aumento di volume della ghiandola, un parenchima disomogeneo con alcune aree a margini mal definiti ed a contenuto da anecogeno a ipoecogeno.....	- 137 -

Figura 46: Scansione trasversale della prostata del caso 15, affetto da leiomiosarcoma. La ghiandola si presenta eterogenea con al centro una zona iperecogena e vascolarizzata ed un'area più ventrale ipoecoica, priva di vascolarizzazione. - 138 -

Figura 47: Immagine eco-contrastografica di una prostata normale (caso 4), ove si nota la presenza della capsula come una struttura iperecogena e l'uretra come una struttura ipoecogena, delimitata da due aree iperecogene. - 139 -

Figura 48: Immagine tomografica della ghiandola prostatica del caso 4, ove è possibile rilevare la presenza dell'artefatto di beam hardening, causato dalla presenza di strutture ossee (ossa del bacino) ad alta densità. - 141 -

Figura 49: Immagini tomografiche A- diretta, B- Indiretta del caso 1, normale. La prostata si presenta a forma tipicamente bilobata, è presente il solco mediano, il parenchima omogeneo. Dopo somministrazione del MDC si riconosce una struttura circolare a parete iperdensa (uretra). - 142 -

Figura 50: Immagini tomografiche A- Diretta, B- Indiretta della prostata del caso 6, cioè dell'animale castrato. La ghiandola si presenta ridotta di volume, a margini ben definiti, forma bilobata e parenchima omogeneo. - 143 -

Figura 51: Immagini tomografiche A- Diretta B- Indiretta della prostata del caso 1, ove è possibile notare l'aumento di volume della ghiandola, la superficie irregolare e l'eterogeneità del parenchima ancora più evidente dopo la somministrazione di mezzo di contrasto. - 145 -

Figura 52: Immagini tomografiche A- Diretta, B- Indiretta, C e D- Ricostruzione bidimensionale della ghiandola prostatica del caso 3. La prostata si presenta di forma molto irregolare a margini mal definiti e parenchima estremamente eterogeneo, con numerose aree ipodense. Il colon è dislocato a sinistra. I linfonodi sacrali si presentano reattivi. - 148 -

Figura 53: Immagini tomografiche della prostata del caso 4 A- Diretta, B- Indiretta, C- Ricostruzione bidimensionale. Si nota la grave iperplasia e la dislocazione a sinistra della ghiandola. - 150 -

Figura 54: A- Immagine tomografica della prostata dopo MDC, ove si nota la presenza delle due cisti ipodense, circondate da un sottile strato di tessuto iperdenso. B- Ricostruzione bidimensionale, ove si palesano le stesse caratteristiche prostatiche descritte in precedenza. - 152 -

Figura 55: Immagine tomografica del torace, ove si evidenzia un nodulo nel polmone sinistro. - 152 -

Tabella 1: Sintomi differenziali delle malattie prostatiche (+: di solito presente, -: di solito assente, +/-: entrambi). - 15 -

Tabella 2: Rilievi laboratoristici in corso di patologia prostatica - 74 -

Tabella 3: Dimensioni prostatiche in cani interi sani e loro correlazioni al peso ed all'età. - 92 -

Tabella 4: Classificazione farmacocinetica dei mezzi di contrasto ecografici (USCA, ultrasound contrast agents)	- 105 -
Tabella 5: Segnalamento dei soggetti normali sottoposti ad esame eco-contrastografico	- 117 -
Tabella 6: Segnalamento dei cani con patologia prostatica sottoposti ad esame eco-contrastografico	- 118 -
Tabella 7: Segnalamento dei cani sottoposti ad esame tomografico	- 132 -
Tabella 8: Parametri tecnici utilizzati per l'esame tomografico.....	- 133 -
Tabella 9: Diagnosi Istopatologiche dei 26 casi di patologia prostatica.....	- 135 -
Tabella 10: Valori medi di intensità di picco di perfusione (PPI) e di tempo al picco (TTP), registrati per le ghiandole affette da patologie prostatiche benigne.....	- 140 -
Tabella 11: Valori medi di intensità di picco di perfusione (PPI) e di tempo al picco (TTP), registrati per gli adenocarcinomi prostatici.	- 140 -

1. Introduzione

Nel cane, la prostata rappresenta l'unica ghiandola sessuale accessoria ed è situata nello spazio retro-peritoneale (Francey, 2010) (fig.1). Si presenta come un complesso ghiandolare bilobato e di forma ovoidale, costituito da acini secretori, tessuto stromale e muscolare, che circonda il tratto uretrale situato caudalmente al collo della vescica (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000) (fig.2). Come nell'uomo, anche nel cane le patologie prostatiche sono una condizione morbosa relativamente comune, nonostante si ritenga che esse siano spesso sotto diagnosticate o subcliniche (Lai, Van den Ham, Van Leenders, Van der Lugt, & Teske, 2008; Smith, 2008). Si riporta, infatti, in letteratura che circa l'80% dei soggetti maschi di età superiore ai 10 anni ne è affetto e che il 75% di essi presenti forme patologiche subcliniche (Boland, Hardie, Gregory, & Lamb, 2003; Mukaratirwa & Chitura, 2007). Le malattie più frequentemente riscontrate sono l'iperplasia/metaplasia prostatica benigna, le prostatiti batteriche, gli ascessi prostatici, le cisti prostatiche e paraprostatiche, mentre più raramente si possono riscontrare carcinomi prostatici, la cui prevalenza riportata in letteratura risulta dell'0,2-0,6%, ed altre neoplasie come ad esempio il linfoma ed il leiomiiosarcoma (Lattimer & Essman, 2007; Bradbury, Westropp, & Pollard, 2009; Winter, Locke, & Pennick, 2006; Bacci, et al., 2010). Di tutte queste condizioni, è noto che il 44,8% dei casi d'iperplasia prostatica benigna, il 23,6% dei casi di prostatiti ed il 3,6% dei casi di neoplasia rimangono reperti anatopatologici a causa del loro decorso

paucisintomatico (Mukaratirwa & Chitura, 2007). Tutte queste condizioni patologiche sembrano siano da mettere in relazione alla continua espansione della ghiandola, causata dall'incessante stimolazione degli androgeni durante la vita degli animali ed in grado tutte di determinare ipertrofia ed infiammazione prostatica, provocando, quindi, sintomatologia e segni clinici molto simili (Debiak & Balicki, 2009; Parry, 2007; Holt, 2009) (tab.1). Inoltre, per tutte le affezioni prostatiche si riportano sintomi più generici, quali anoressia, inappetenza, perdita di peso, dolore, ematuria, disuria, dischezia, che impongono al clinico di considerare in diagnosi differenziale anche patologie non prostatiche, responsabili di un quadro clinico simile (Holt, 2009). Ed è proprio per questo motivo che spesso l'accurata e precisa diagnosi della patologia prostatica risulta difficoltosa e richiede una completa ed approfondita conoscenza dell'anatomia, della fisiologia, oltre che dei segni clinici correlati (Smith, 2008). Inoltre, nella maggior parte dei casi è necessario ricorrere a test diagnostici di base, quali l'esame delle urine e/o dell'eiaculato, l'ematobiochimico completo, le tecniche di diagnostica per immagini, quali la radiologia con o senza mezzo di contrasto, l'ultrasonografia con o senza l'utilizzo di Color/Power Doppler, ed, infine, l'esame citologico e/o istologico (Francey, 2010). L'iter diagnostico, quindi, richiede l'approfondita conoscenza delle diverse tecniche utilizzate, il tipo d'informazioni che possono fornire a seconda dei diversi pattern patologici ed i loro limiti. Nonostante tutto ciò, sempre più spesso sia per la diagnosi che per il trattamento si ricorre a nuove ed emergenti tecniche, tra quali

l'ultrasonografia con mezzo di contrasto e la tomografia computerizzata meritano di essere considerati ed applicati alla medicina veterinaria per il notevole potenziale che hanno già dimostrato di avere in medicina umana. Per tanto, il presente lavoro si compone di due corpi principali: una prima parte, prevalentemente compilativa, nella quale accennerò all'anatomia, alla fisiologia, alla patologia della ghiandola prostatica ed ai mezzi diagnostici a disposizione con particolare riguardo a quelli oggetto della parte sperimentale; una seconda parte, nella quale esporrò i risultati ottenuti con l'ultrasonografia con mezzo di contrasto e la tomografia computerizzata nello studio della ghiandola prostatica in condizioni fisiologiche e patologiche.

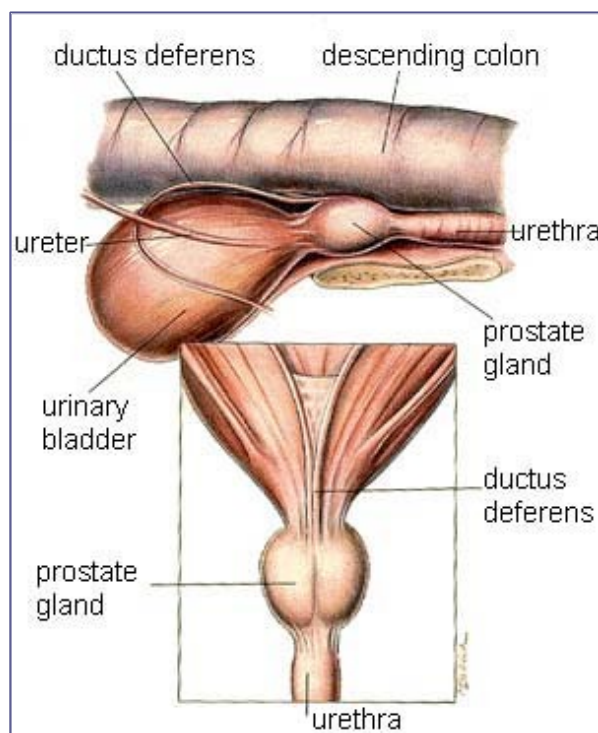


FIGURA 1: LOCALIZZAZIONE ANATOMICA DELLA GHIANDOLA PROSTATICA NORMALE NEL CANE.

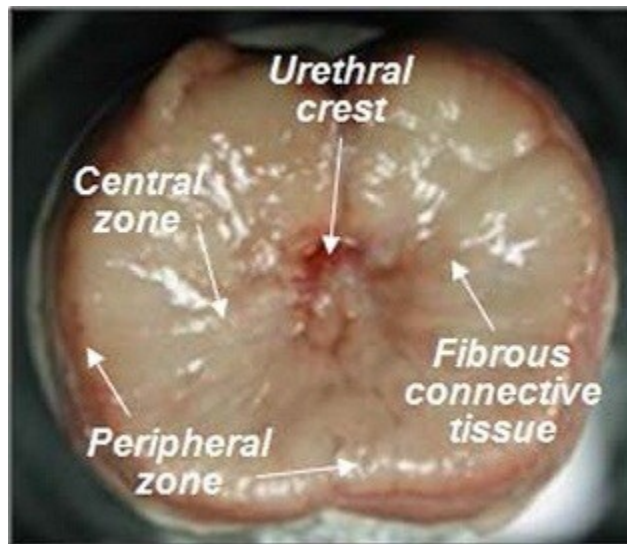


FIGURA 2: ANATOMIA MACROSCOPICA NORMALE DELLA PROSTATA DI CANE.

	Ingrossata	Simmetrica	Dolente	Stabile (FM) o Fluttuante (FL)	Secrezioni uretrali (natura)
Iperplasia/Metaplasia	+	+	-	FM	+/- (seme)
Prostatite	+/-	+	+	FM	+/- (sangue, pus)
Ascesso	+	-	+	FL	+/- (pus)
Cisti	+	-	-	FL	-
Neoplasia	+/-	+/-	+	FM	-

TABELLA 1: SINTOMI DIFFERENZIALI DELLE MALATTIE PROSTATICHE (+: DI SOLITO PRESENTE, -: DI SOLITO ASSENTE, +/-: ENTRAMBI).

1.1 Embriologia ed Anatomia

Lo sviluppo gonadico ed, in particolare, l'embriologia della ghiandola prostatica sono di assoluta utilità per comprendere i processi che portano ad una normale crescita, differenziazione e successivamente all'evoluzione patologica dell'organo stesso (LeRoy & Northrup, 2009). Innanzitutto, il corretto sviluppo degli organi genitali maschili è determinato dal completamento di una serie di eventi, dipendenti dalle informazioni genetiche contenute nel cromosoma Y dell'embrione (Meyers-Wallen, 1993) (fig.3). Infatti, prima della differenziazione sessuale, le gonadi maschili e femminili sono chiamate indifferenziate, poiché si compongono di creste genitali, dotti di Wolff e di Müller, di un seno urogenitale, di un tubercolo genitale e di cercini genitali indistinguibili tra i due sessi e derivanti dalla cresta urogenitale (Kuiper, 2010). Sotto l'influenza di un gene localizzato nel cromosoma Y, il Sry, si ha la produzione di un fattore di trascrizione, chiamato "fattore determinante il testicolo", il quale determina lo sviluppo testicolare (Meyers-Wallen, 1993). La successiva crescita e differenziazione delle cellule testicolari porta alla secrezione di due importanti fattori, il primo è la sostanza d'inibizione mülleriana (AMH), che determina la regressione dei dotti di Müller a partire dal 36° giorno di gestazione, il secondo è il testosterone, che determina l'ulteriore sviluppo dei dotti maschili (Kuiper, 2010). La parte prossimale del dotto di Wolff si attorciglia e forma l'epididimo, mentre la parte distale forma il condotto deferente (Kuiper, 2010). Inoltre, il testosterone, a livello delle cellule del seno uro-

genitale è metabolizzato a diidrotestosterone, il quale a partire dalla sesta settimana di gestazione determina lo sviluppo e la crescita dal terzo e quarto paio di gemme del seno stesso, portando alla formazione di prostata, uretra e vescica (Evans & Christensen, 1979; LeRoy & Northrup, 2009) (fig.4). Sotto l'influenza degli androgeni, poi, le gemme prostatiche si allungano, si canalizzano e si ramificano nel tessuto mesenchimale circostante andando a formare la componente secretoria della ghiandola (LeRoy & Northrup, 2009). Gli androgeni, inoltre, promuovono la differenziazione dell'epitelio prostatico primitivo in tre tipi di cellule mature, chiamate cellule basali, cellule luminali e cellule neuroendocrine (LeRoy & Northrup, 2009). Le cellule basali, che si trovano in stretto rapporto con la membrana basale e sono identificate dalla loro caratteristica di co-esprimere la keratina 5 e 14, sono la parte staminale, mentre le cellule luminali rappresentano la componente secretoria e co-esprimono come markers molecolari la keratina 8 e 18 (Clements, 1989). Tali cellule sono responsabili della secrezione della principale proteina prodotta, un'arginina esterasi, che rappresenta l'equivalente canino del PSA umano (Isaacs & Coffey, 1984).

Anatomicamente, sebbene abbia l'aspetto di un organo impari, unico e bilobato, la prostata è in realtà un agglomerato di numerose ghiandole, provviste di altrettanti condotti escretori che si aprono a livello del collicolo seminale, una sporgenza oblunga situata sulla parte posteriore dell'uretra prostatica (Barone, 1994). Nel cane, se ne riconoscono due gruppi distinti per topografia e per conformazione: uno costituisce una

parte conglomerata, detta “corpo della prostata”; l’altro è formato da alcuni lobuli sparsi lungo il decorso dell’uretra membranosa (Barone, 1994). La parte conglomerata, grigiastrea e molto consistente, ha, in cani di taglia media, un diametro di circa 2-3 cm ed un peso che oscilla tra i 6 e gli 8 g (Brendler, Berry, Ewing, McCullough, Cochran, & al., 1983). Essa presenta due lobi, destro e sinistro, separati da un netto solco mediano più profondo cranialmente e dorsalmente (Barone, 1994). La sua posizione varia in base all’età ed alle dimensioni del cane, al grado di distensione vescicale ed al suo stato patologico (Evans & Christensen, 1979). Infatti, la ghiandola è totalmente compresa in addome fino all’età di due mesi, quando si ha il cedimento del residuo uracale, mentre dal secondo mese fino alla maturità sessuale si trova nel canale pelvico (Evans & Christensen, 1979). Con l’avanzare dell’età e l’aumentare delle sue dimensioni per effetto dell’iperplasia prostatica, poi, la ghiandola si sposterà cranialmente oltre l’orlo del bacino, sporgendo in addome (Evans & Christensen, 1979). Come per la posizione, anche la dimensione ed il peso della ghiandola prostatica variano notevolmente a seconda delle dimensioni e dell’età del soggetto e tutt’ora per stimare il suo volume ed il suo peso si utilizzano la seguenti formule (Ruel, Barthez, Mailles, & Begon, 1998; Atalan, Holt, Barr, & Brown, 1999):

$$\text{volume [cm}^3\text{]} = (0,867 \times \text{BW [Kg]}) + (1,885 \times \text{età [anni]}) + 15,88$$

$$\text{peso [mg]} = 11,9 + 0,737 \text{ BW [Kg]}$$

La sua faccia dorsale, rivestita dal peritoneo, è in rapporto con il retto, mediante l'interposizione dell'abbondante tessuto connettivo retro-peritoneale e del setto fibroso retto-genitale e sulla sua superficie si perdono le fibre più craniali del m. uretrale (Barone, 1994). La sua faccia ventrale, invece, copre la parte prostatica e pre-prostatica dell'uretra, cui aderisce intimamente e contrae rapporti con un plesso venoso che la separa dal muscolo otturatore interno (Barone, 1994). A livello della superficie cranio-dorsale della ghiandola entrano i dotti deferenti, i quali si portano caudo-ventralmente per aprirsi su ciascun lato del collicolo (Smith, 2008). Inoltre, cranialmente alla prostata s'individua l'utricolo prostatico, il quale sbocca sulla sommità del collicolo seminale ed altro non è che il residuo della porzione terminale dei dotti paramesofrenici (Evans & Christensen, 1979). Infine, ciascuna faccia laterale è ricoperta interamente dal peritoneo ed è in rapporto con la parete addominale (Francey, 2010; Smith, 2008).

Dal punto di vista istologico, la prostata è un agglomerato di numerose ghiandole tubulo-alveolari, derivanti dall'epitelio dell'uretra pelvica, ognuna delle quali possiede un proprio condotto escretore, il quale confluisce al collicolo seminale, che a sua volta sbocca nell'uretra prostatica (Wrobel, 2000). La ghiandola è avvolta da una capsula (capsulae prostaticae), da cui deriva uno stroma abbondante, ricco di cellule muscolari lisce tale da essere denominato sostanza muscolare (Brendler, Berry, Ewing, McCullough, Cochran, & al., 1983). Si tratta di un connettivo denso, che contiene anche numerose fibre elastiche e nel quale le cellule muscolari dinanzi menzionate si raggruppano in

fasci che sono più numerosi a livello del corpo della prostata e si estendono attraverso il parenchima fino a raggiungere lo strato muscolare uretrale (Brendler, Berry, Ewing, McCullough, Cochran, & al., 1983) (fig.5). La sostanza ghiandolare è formata da ghiandole tubulo-acinose composte, i cui acini contengono ripiegamenti primari e secondari di epitelio secretorio diretti verso il lume dell'acino stesso (Berry, Strandberg, Saunders, & al., 1986) (fig.6). I tubuli, gli alveoli secernenti ed i condotti intraghiandolari sono costituiti da un epitelio cubico o batiprismatico semplice, nel quale sono presenti alcune cellule basali e che poggia su una membrana basale molto sottile (Wrobel, 2000) (fig.7). Le sue cellule, con nucleo ovoidale e basale, presentano tutte le caratteristiche di un'attività secernente intensa; il loro citoplasma è infarcito di muco e granuli di secreto, di cui molti sembrano di natura lipidica (Brendler, Berry, Ewing, McCullough, Cochran, & al., 1983). Questo secreto, poi, viene riversato nel lume ghiandolare, raccogliendosi in dilatazioni sacciformi (Wrobel, 2000). In seguito a castrazione, l'epitelio diventa basso e le sue cellule perdono il loro carattere secernente; tuttavia, la somministrazione di testosterone ristabilisce la morfologia primitiva e l'attività funzionale (Barone, 1994). I condotti escretori sono dapprima irregolari e provvisti di numerose dilatazioni e di diverticoli secernenti, poi confluiscono in canalicoli prostatici, più stretti e meno irregolari, che sboccano nell'uretra (Barone, 1994). Ogni porzione del dotto è rivestita da cellule colonnari e cuboidali, che si

trasformano in epitelio di transizione in quelli che si aprono nell'uretra (Dorfman & Barsanti, 1998).

Infine, per quanto riguarda la vascolarizzazione, da ciascun'arteria pudenda interna a livello del margine craniale del muscolo elevatore dell'ano si diramano le arterie prostatiche e le arterie uretrali (Barone, 1994) (fig.8). Entrambe le arterie prostatiche, prima di raggiungere la ghiandola, però, danno origine alle branche che irrorano parte del retto (a. rettale media, relativamente esile), i dotti deferenti (a. deferenziale) e la vescica (a. vescicale caudale, talvolta duplice ed eventualmente sostituisce la craniale) (Barone, 1994). Una volta, penetrate al di sotto della capsula, le due arterie prostatiche si ramificano in tre rami, il craniale, il medio ed il caudale, i quali scendono lungo i setti connettivali fino attorno ai fondi ciechi ghiandolari, dove alimentano una rete capillare particolarmente fitta (Barone, 1994). La micro vascolarizzazione viene, poi, suddivisa in tre zone: la capsulare, la parenchimale e l'uretrale (Stefanov, 2004). Le arterie uretrali, invece, irrorano la parte caudale dell'uretra pelvica e la porzione disseminata della ghiandola prostatica (Barone, 1994). Il drenaggio venoso avviene grazie alla rete venosa satellite delle arteriole che si raccoglie nelle vene prostatiche ed uretrali, le quali a loro volta confluiscono nella vena iliaca interna, la quale a sua volta si porta alla vena iliaca comune ed, infine, alla vena cava caudale (Evans & Christensen, 1979). I vasi linfatici sono numerosi e si raggruppano in una rete perighiandolare, i cui afferenti si portano ai linfonodi iliaci mediali (Barone, 1994). Infine, per quanto riguarda l'innervazione, il

nervo ipogastrico, che origina dal ganglio mesenterico craniale, fornisce il controllo simpatico, mentre il nervo pelvico, che origina dal primo al terzo segmento sacrale, quello parasimpatico: insieme formano il plesso pelvico (Francey, 2010). Le fibre nervose, come le arterie, penetrano la capsula, raggiungendo con le loro fibre persino l'epitelio (Barone, 1994). La stimolazione parasimpatica durante l'erezione determina la secrezione ghiandolare e la contrazione della muscolatura liscia, mentre la stimolazione simpatica durante l'eiaculazione è responsabile dell'eiezione del fluido prostatico nell'uretra (Bruschini, Schmidt, & Tanagho, 1978).

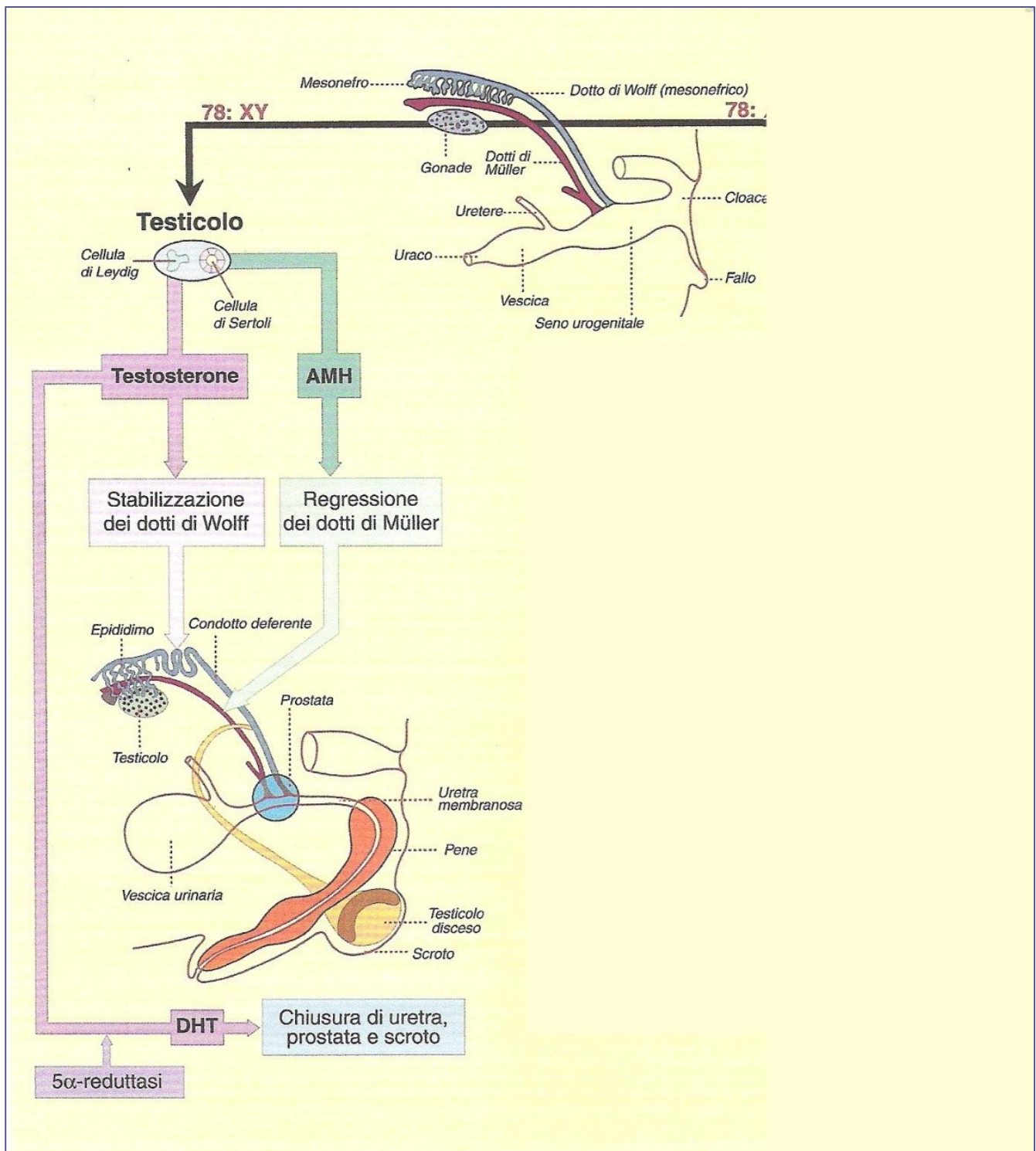


FIGURA 3: RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLO SVILUPPO MASCHILE A PARTIRE DALLO STATO INDIFFERENZIATO SOTTO STIMOLAZIONE ED INIBIZIONE DEGLI STEROIDI SESSUALI E DEI PEPTIDI REGOLATORI. (KUIPER, 2010)

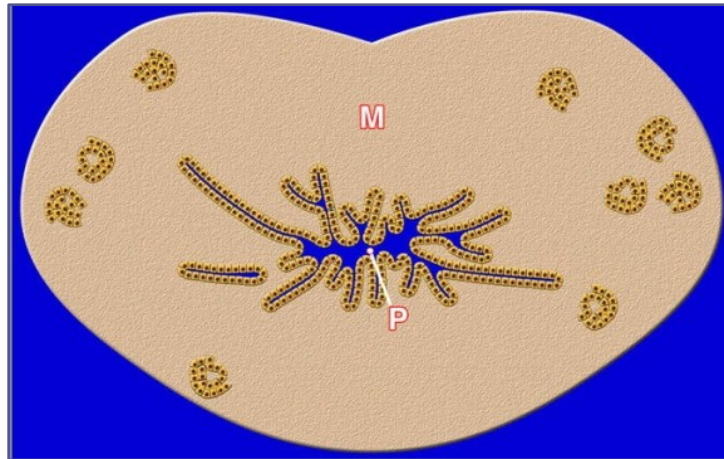


FIGURA 4: STADIO PRECOCE DI SVILUPPO DELLA GHIANDOLA PROSTATICA. LE GEMME EPITELIALI ORIGINATESI DALL'URETRA EMBRIONALE (P), MIGRANO ATTRAVERSO IL MESENCHIMA (M) PER FORMARE ISOLE DI CELLULE DALLE QUALI SI FORMERANNO GLI ACINI PROSTATICI. (LEROY & NORTHRUP, 2009)

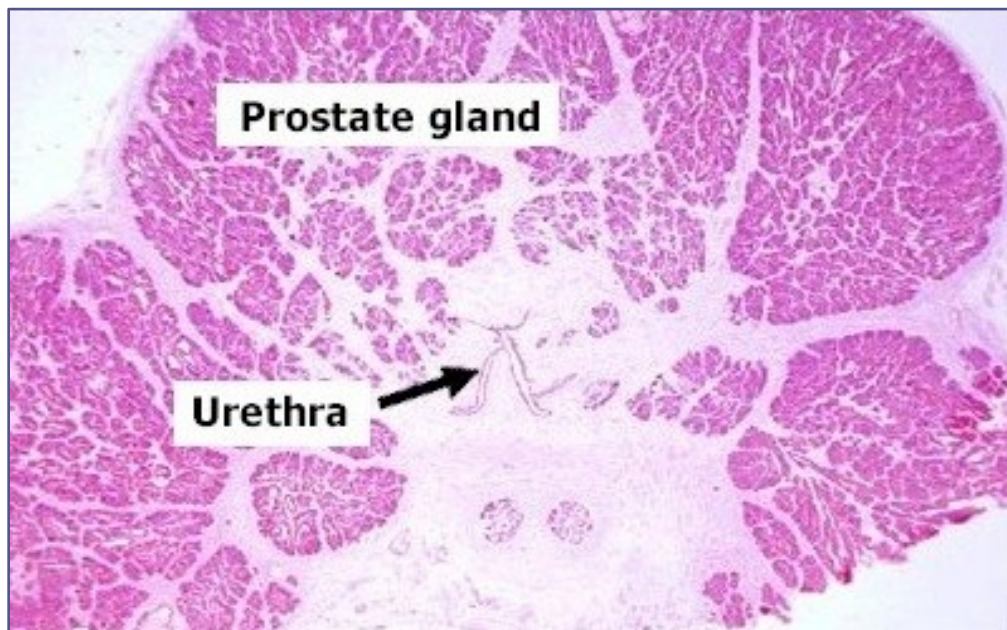


FIGURA 5: STRUTTURA GHIANDOLARE DELLA PROSTATA. È DA NOTARE L'ABBONDANTE TESSUTO CONNETTIVO PRESENTE TRA LE GHIANDOLE.

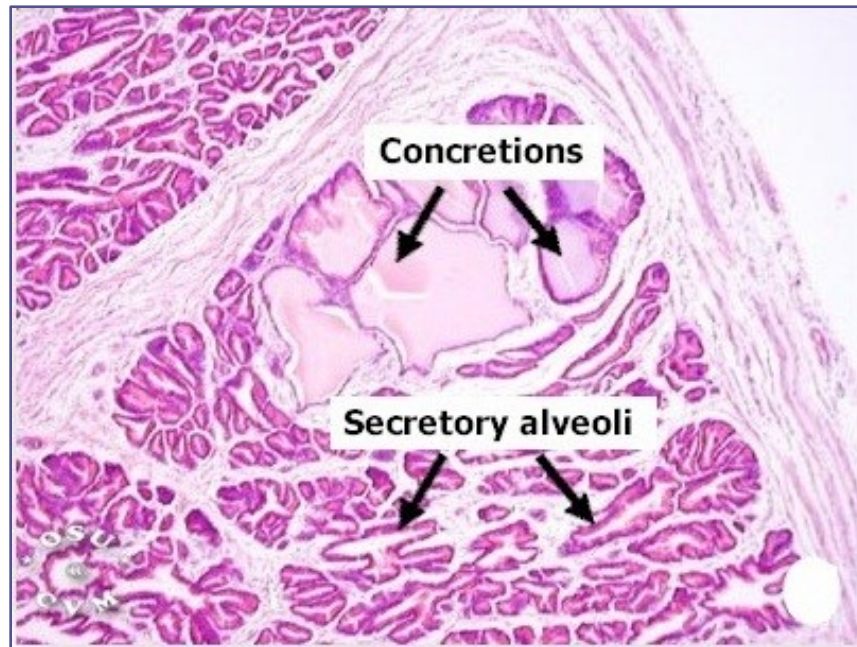


FIGURA 6: PARTICOLARE DELLA STRUTTURA GHIANDOLARE DELLA PROSTATA, COSTITUITA DA GHIANDOLE TUBULO-ACINOSE COMPOSTE, CHE PRESENTANO NUMEROSI RIEPIGAMENTI.

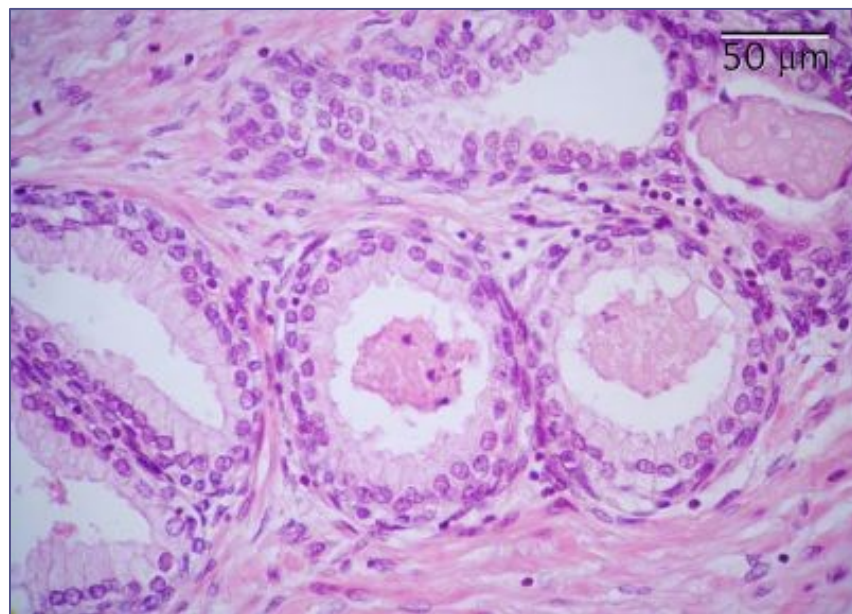


FIGURA 7: PARTICOLARE DELLA STRUTTURA GHIANDOLARE. È DA NOTARE L'EPITELIO GHIANDOLARE BATIPRISMATICO SEMPLICE, CON CELLULE A NUCLEO BASALE E CITOPLASMA BASOFILO.

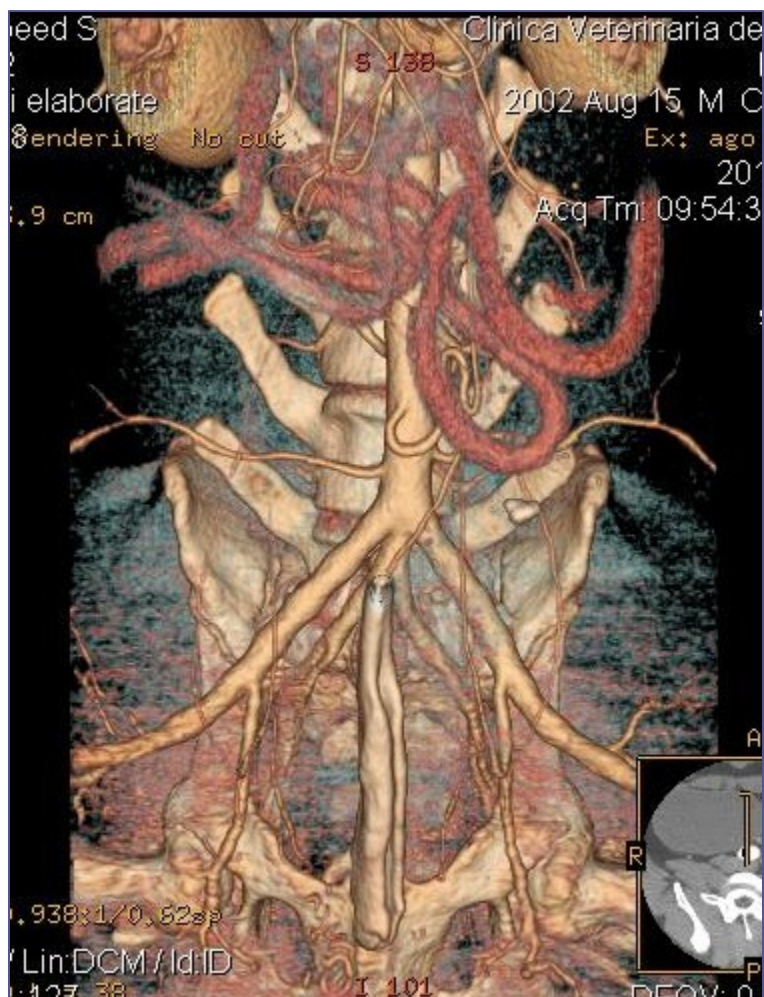


FIGURA 8: IMMAGINE TC VOLUME RENDERING DELLA VASCOLARIZZAZIONE DELLA REGIONE PELVICA.

1.2 Fisiologia, endocrinologia e patofisiologia

La funzione della ghiandola prostatica è quella di secernere un fluido in grado di garantire un ambiente ottimale per la sopravvivenza e la motilità degli spermatozoi (Dorfman & Barsanti, 1998). Esso rappresenta più del 97% del volume totale del liquido seminale e costituisce la maggior parte della prima e terza frazione dell'eiaculato (England & Allen, 1990; Brendler, Berry, Ewing, McCullough, Cochran, & al., 1983). Infatti, dopo stimolazione manuale, è possibile individuare tre frazioni dell'eiaculato:

- Frazione pre-spermatICA, prodotta dall'uretra e dalla prostata, è in genere chiara e generalmente non supera i 2 ml (volume medio 0,5-5 ml);
- Frazione spermatICA, contenente gli spermatozoi, è solitamente lattescente e raramente eccede i 3-4 ml (volume medio 1-4 ml);
- Frazione prostatica è molto abbondante (15 ml), chiara, acellulare, di esclusiva produzione prostatica e può essere emessa in un periodo che va dai 5 min. fino ai 25 min. (Ling, Branam, Ruby, & al., 1983).

Nel cane, il liquido prostatico è chiaro e sieroso, il suo pH oscilla tra 6,0 e 7,4 ed è dotato di proprietà antibatteriche, grazie alla presenza del fattore prostatico antibatterico (PAF), il quale è una sostanza zinco dipendente (Bartlett, 1962). Si ipotizza, però, che vi sia anche una frazione del PAF, che non dipende dallo zinco (Benazzi, 2002). Il valore di pH del liquido spermatico svolge un ruolo importante sia nel stimolare la motilità

spermatociti e tamponare l'acidità vaginale, sia nel permettere la diffusione all'interno della ghiandola di taluni farmaci tra cui molti antibiotici (Feldman & Nelson, 2004; Reeves, Rowe, Snell, & al., 1972). Numerose sono le sostanze presenti nel liquido spermatico, tra le più importanti occorre menzionare:

- Fattore inibente la reazione acrosomiale: tale sostanza, infatti, sarebbe in grado di impedire il legame del progesterone (P4), presente nel liquido follicolare, con i siti di membrana acrosomiale, se ciò avviene prematuramente (Senger, 2002);
- Lattato, fruttosio, colesterolo ed arginina esterasi (Gobello, Castex, & Corrada, 2002);
- Sodio, potassio, calcio, magnesio, cloro, bicarbonato, fosfati acidi, zinco, ferro, rame (Bartlett, 1962).

Come già accennato, la secrezione e l'emissione del secreto spermatico dipendono dall'innervazione simpatica e parasimpatica. Infatti, durante la fase di erezione, vi è l'attivazione del sistema parasimpatico, che determina la secrezione di fluido prostatico da parte delle strutture ghiandolari, mentre in seguito sarà il sistema simpatico a determinarne l'emissione, attivando la muscolatura prostatica diffusa nello stroma ghiandolare (Bruschini, Schmidt, & Tanagho, 1978). Oltre a ciò, però, è dimostrato che il liquido prostatico viene prodotto continuamente in piccole quantità che sono secrete

nell'uretra prostatica e che, se non avviene l'eiaculazione, si riversano in vescica (Francey, 2010).

La crescita prostatica e la sua attività secretoria sono regolate, come del resto tutto il sistema genitale maschile, dall'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo, il quale a sua volta riceve l'influenza sia delle aree extra-ipotalamiche (corteccia cerebrale, talamo e mesencefalo) sia di stimoli esterni quali luce, olfatto, tatto (Parkinson, 2008) (fig.9). Il processo ha come punto di partenza la produzione di GnRH (gonadotropin release hormone) da parte dell'ipotalamo. La sua secrezione presenta due caratteristiche fondamentali: la prima è che rispecchia il ritmo sonno-veglia, la seconda è che avviene in maniera pulsatile, con picchi di pochi minuti ripetuti nell'arco delle 24 ore circa dalle 4 alle 8 volte (Senger, 2002). Il GnRH, una volta raggiunto, tramite il circolo portale ipotalamo-ipofisario, le cellule gonadotrope dell'ipofisi, che rappresentano il 5-10% della popolazione cellulare adenoipofisaria, determina da parte delle cellule effettrici la produzione e liberazione di FSH (ormone follicolo stimolante) e LH (ormone luteinizzante) (De Benedetti, 2004). Anche, la liberazione di questi due ormoni rispecchia la produzione pulsatile del GnRH, e pertanto, si avranno dei picchi di LH della durata di circa 20 min e di FSH di durata più lunga (Senger, 2002). Ora, LH ha come cellule bersaglio le cellule di Leyding, presenti a livello dell'interstizio testicolare, determinando al loro interno la trasformazione del colesterolo in pregnenolone, che è un precursore del testosterone. Mentre l'FSH agisce sulle cellule del Sertoli, determinando

la produzione di ABP (androgen binding protein), del 17β -estradiolo, del piruvato e del lattato, che fungono da nutrimento alle cellule germinali, dell'inibina, che svolge un'azione di feedback negativo a livello centrale, impedendo la secrezione di FSH, delle glicoproteine solfato 1 e 2 e della transferrina, che permette una corretta spermatogenesi (De Benedetti, 2004). Il testosterone(T) prodotto, viene, successivamente, metabolizzato all'interno della ghiandola prostatica in diidrotestosterone (DHT), grazie all'azione dell'enzima 5α -reduttasi e in 17β estradiolo, grazie all'azione dell'enzima 5α -aromatasi (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000; Benazzi, 2002). Quest'ultimo ormone, come già accennato, è prodotto anche dalle cellule del Sertoli per un 10% e dalla conversione dell'estrone surrenalico per un 50% (Benazzi, 2002). Il diidrotestosterone viene, infine, legato ad un recettore (ABP) ed il complesso DHT-ABP viene trasportato all'interno del nucleo cellulare, dove promuove la sintesi proteica, l'ipertrofia ed iperplasia delle cellule (Gloyna, Siiteri, & Wilson, 1970). La sua azione, come abbiamo già avuto modo di dire, si esplica già durante la vita fetale, determinando lo sviluppo della prostata, del pene e dell'uretra e la regressione dei dotti Mülleriani (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000). Durante la pubertà, poi, determina la moltiplicazione degli acini ghiandolari e di conseguenza aumenta la secrezione di fluido prostatico (Benazzi, 2002). Numerosi studi dimostrano che è tale l'importanza sia del testosterone sia del suo metabolita il diidrotestosterone, che in loro assenza (in conseguenza di castrazioni chirurgiche o chimiche), la prostata involge,

diminuendo di volume, a causa dell'atrofia degli elementi ghiandolari e stromali (Cartee, Rumph, Kenter, & al., 1990; Gallardo, Mogas, Barò, & al., 2007; Al-Omari, Shidaifat, & Dardaka, 2005; Lai, Van den Ham, Van Leenders, Van der Lugt, & Teske, 2008). Il 17β -estradiolo, invece, assieme ad altri fattori di crescita locali (ad es. endothelin-1, epidermal growth factor, basic fibroblast growth factor, transforming growth factor-beta, interleukin-6, interleukin-8) determina la proliferazione della componente stromale della ghiandola e l'aumento del numero di ABR, incrementano la degradazione del DHT e, quindi, promuovendo la crescita della ghiandola associata agli androgeni (Grieco, Riccardi, Rondena, & al., 2006; Chevalier, McKercher, & Chapdelaine, 1991). Ciò è stato dimostrato da studi condotti somministrando estrogeni a cani castrati ed annotando che sotto la loro influenza, la ghiandola prostatica subisse un aumento di volume, a livello epiteliale, una metaplasia squamosa ed aumento dei recettori per gli estrogeni (Grieco, Riccardi, Rondena, & al., 2006). Tutto il meccanismo fino ad ora descritto si presenta complesso ed elaborato, ma per completezza di trattazione a tutto ciò vanno aggiunti tutti i sistemi di feedback negativi e positivi, che determinano a seconda della necessità un aumento o una diminuzione della produzione degli ormoni descritti (Francey, 2010). Infatti, il testosterone, come anche l'estradiolo, esercita un feedback negativo sia a livello ipotalamico, impedendo la produzione e la liberazione di GnRH, sia a livello ipofisario inibendo il rilascio di FSH e LH (Grieco, Riccardi, Rondena, & al., 2006). L'inibina, invece, determina un feedback negativo sulla produzione e

liberazione dell'FSH stesso. Al contrario, gli estrogeni sono in grado di esercitare un feedback positivo aumentando la produzione di diidrotestosterone e di ABP, come anche il sistema parasimpatico che esercita un feedback positivo, aumentando la secrezione di fluido prostatico (Grieco, Riccardi, Rondena, & al., 2006).

Nel cane sessualmente immaturo, poiché manca lo stimolo trofico del sistema endocrino, la prostata si presenta come un piccolo rigonfiamento, che avvolge l'uretra prostatica, composta da densi aggregati di cellule epiteliali senza lume, circondati da sottili strati di cellule stromali (Atalan, Holt, & Barr, 1999; Atalan, Holt, Barr, & Brown, 1999). Al raggiungimento della pubertà (all'incirca nei primi 16 mesi di vita dell'animale), la notevole produzione di androgeni induce una tumultuosa crescita ed espansione delle ghiandole alveolari e l'espansione del tessuto connettivo (Brendler, Berry, Ewing, McCullough, Cochran, & al., 1983; Atalan, Holt, Barr, & Brown, 1999). Successivamente e per i successivi 6 anni, lo stabilizzarsi a valori ematici più bassi di testosterone nel sangue, porta ad un aumento progressivo del peso ed del volume della ghiandola (Brendler, Berry, Ewing, McCullough, Cochran, & al., 1983; Atalan, Holt, Barr, & Brown, 1999). Infine, nell'età matura, si avrà da una parte una riduzione dei livelli di testosterone circolante, una sua più rapida metabolizzazione ed un aumento della frazione legata all'ABP, dall'altra un progressivo aumento degli estrogeni circolanti, che causeranno un up-regulation dei recettori androgenici negli acini

ghiandolari. Tutto ciò, quindi, provocherà la continua stimolazione del tessuto ghiandolare, con conseguente iperplasia ed ipertrofia (Benazzi, 2002).

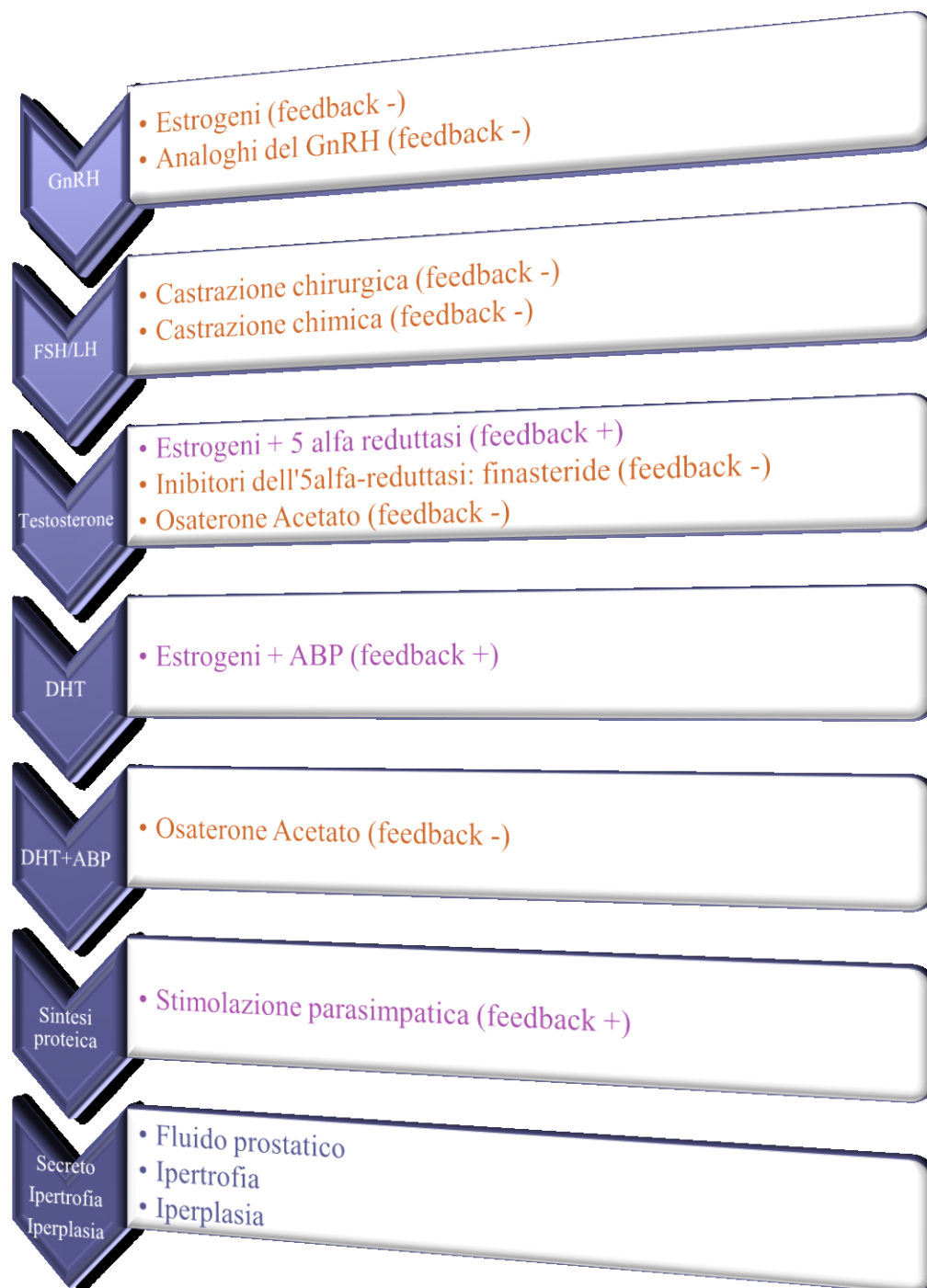


FIGURA 9: REGOLAZIONE ORMONALE DELLA GHIANDOLA PROSTATICA E PUNTI D'INTERVENTO TERAPEUTICO.

1.3 Patologie prostatiche

Le patologie prostatiche, oltre a ritenersi relativamente comuni nei cani maschi interi, soprattutto in quelli di età superiore ai 6 anni, presentano notevoli analogie con quelle umane e pertanto sono state approfonditamente studiate, per essere poi utilizzate come modello in medicina umana (Smith, 2008; Bryan, Keeler, Henry, & al., 2007). Infatti, si è notato che il cane non solo presentasse similitudini anatomiche e fisiologiche notevoli con l'uomo, ma che fosse tra le poche specie a presentare spontaneamente alterazioni quali iperplasia/ipertrofia e patologie più gravi come il carcinoma prostatico (Bryan, Keeler, Henry, & al., 2007; LeRoy & Northrup, 2009).

Le patologie prostatiche possono suddividersi in:

- Anomalie congenite (infrequenti e solitamente associate ad altre anomalie degli organi genitali maschili):
 - Assenza del solco longitudinale mediale, con perdita dell'aspetto bilobato;
 - Cisti:
 - Cisti del dotto paramesofrenico;
- Anomalie acquisite:
 - Di natura non infettiva:
 - Ipotrofia/atrofia;
 - Iperplasia/metaplasia;

- Cisti:
 - Prostatiche:
 - Cisti da ritenzione;
 - Cisti associate ad iperplasia prostatica benigna;
 - Cisti associate a metaplasia squamosa;
- Neoplasie:
 - Adenoma;
 - Carcinoma;
 - Sarcoma:
 - Emangiosarcoma;
 - Leiomiosarcoma;
 - Linfoma;
 - Osteosarcoma;
 - Di natura infettiva:
 - Prostatiti batteriche acute e croniche;
 - Ascessi.

La frequenza, con cui tali patologie si presentano, è riportata in numerosi studi, ma purtroppo notevoli sono le differenze statistiche e numeriche che si riportano, anche se tutti in generale concordano sul fatto che la maggior parte dei soggetti sia colpito da iperplasia prostatica e/o prostatiti e più raramente da neoplasie e che quest'ultime

colpiscono più frequentemente i cani castrati (Krawiec & Heflin, 1992). Ad esempio, in uno studio di Hornbuckle et al. (1978) su 140 cani si riporta che 34 soffrissero d'iperplasia prostatica benigna, 26 di prostatite acuta, 20 di prostatite cronica attiva, 23 di ascessi prostatici, 15 di cisti prostatiche e 22 di carcinoma prostatico, mentre in uno studio di Teske et al. (2002) su 385 cani si nota che 246 (57,1%) cani avessero iperplasia prostatica benigna, 83 (19,3%) avessero prostatite e 56 (13%) avessero un carcinoma prostatico (Hornbuckle, MacCoy, Allan, & al., 1978; Teske, Naan, & al., 2002).

Per quanto riguarda la predisposizione di razza, numerosi studi riportano che tutti i soggetti di razza e non possano essere colpiti da patologie prostatiche, ma Krawiec et al. riportano nel loro studio effettuato su 177 cani, che il Doberman Pinscher era la razza più comunemente colpita (Krawiec & Heflin, 1992).

1.3.1 Ipotrofia/Atrofia

L'ipotrofia prostatica consiste in una riduzione di volume ed aumento della consistenza della ghiandola, causata dalla riduzione di concentrazione ematica degli androgeni (Benazzi, 2002). Questa situazione può presentarsi, para fisiologicamente, nei cani anziani o in quelli castrati chirurgicamente o chimicamente, oppure a seguito di condizioni patologiche croniche quali diabete, il cimurro, o ancora a seguito di patologie neoplastiche testicolari, come ad esempio il sertolioma, il quale determina un'eccessiva produzione di estrogeni ed un'insufficiente secrezione di androgeni (Benazzi, 2002).

Tali condizioni possono portare ad una così grave ipotrofia che si potrà utilizzare il termine di atrofia. Istologicamente, si osserverà una riduzione del volume dell'epitelio ghiandolare, il quale perde la basofilia determinata dall'attività secretoria, un collasso degli acini ghiandolari, che perderanno progressivamente il loro lume, ed un progressivo aumento del tessuto connettivo fibroso interstiziale, a scapito della muscolatura liscia (Bryan, Keeler, Henry, & al., 2007).

1.3.2 Iperplasia prostatica benigna/Metaplasia

L'iperplasia prostatica benigna è un disturbo comune ed a insorgenza spontanea del cane maschio intero, che inizia come un'iperplasia ghiandolare già dai 3 anni di vita (Smith, 2008; Dorfman & Barsanti, 1998). Si riporta, in letteratura, che circa l'80% dei cani sopra i 5 anni ed oltre il 95% dei soggetti sopra i 9 anni ne sia colpito, sebbene la maggior parte di essi non sviluppi segni clinici (Smith, 2008; Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000). Non è dimostrata una chiara predisposizione di razza, ma è noto che lo Scottish Terrier sia colpito in forma più grave rispetto alle altre razze (Sirinarumitr, 2009). Il volume ghiandolare negli animali colpiti è dai 2 alle 6.5 volte quello dell'organo di animali normali dello stesso peso e razza (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000) (fig.10). L'iperplasia prostatica benigna si presenta in forma spontanea con l'aumentare dell'età sia nell'uomo sia nel cane, ma tra le due specie essa manifesta caratteri istologici differenti (LeRoy & Northrup, 2009). Nell'uomo, infatti, la porzione di ghiandola maggiormente colpita è la zona di

transizione, che va incontro all'espansione nodulare delle strutture ghiandolari e/o stromali (LeRoy & Northrup, 2009). Nel cane, invece, si presentano due pattern istologici differenti. Nei cani sopra i 4 anni, la patologia si presenta come una proliferazione papillare dell'epitelio secretorio intra-alveolare (iperplasia adenomatosa papillare dendritica), causata dall'aumento di volume e di numero delle cellule cuboidali dell'epitelio, che di conseguenza si solleva in pliche, mentre in quelli sopra i 6 anni, si presenta come un'iperplasia ghiandolare diffusa o complessa, associata all'incremento della componente stromale, in particolare della muscolatura liscia (Benazzi, 2002) (fig.11). In quest'ultimo caso, la prostata presenta spesso altre patologie concomitanti, quali cisti e/o processi infiammatori cronici caratterizzati soprattutto da linfociti e cellule mononucleate (Benazzi, 2002). Sebbene l'eziologia e la patogenesi di tale disturbo non sia ancora oggi del tutto chiarita, sembra evidente che l'iperplasia prostatica benigna inizi con un'alterazione del rapporto estrogeni: androgeni, prodotti dai testicoli (Memon, 2007). Infatti, da una parte vi è un aumento nella produzione di estrogeni che causa sia l'eccessiva espressione dei recettori per il diidrotestosterone da parte delle cellule prostatiche, sia la metaplasia degli elementi epiteliali con ostruzione dei lumi ghiandolari, ritenzione di secreto prostatico e sangue e conseguente formazione di cisti parenchimali di varie dimensioni che possono comunicare o meno con l'uretra (Gloyne, Siiteri, & Wilson, 1970). Dall'altra, vi sono un'iper-produzione di diidrotestosterone ed il suo accumulo all'interno della ghiandola, promuovendo la crescita del tessuto

stromale e l'iperplasia ghiandolare (Brendler, Berry, Ewing, McCullough, Cochran, & al., 1983). Quest'ultima può evolvere nei casi avanzati in iperplasia cistica e predisporre i soggetti ad infezioni batteriche che progrediscono in cistiti, epididimiti ed orchiti (Francey, 2010). L'accentuata iperplasia cistica può associarsi ad una concomitante metaplasia squamosa, che consiste nella differenziazione progressiva dell'epitelio cubico o cilindrico in epitelio squamoso (Benazzi, 2002). Ciò causa la stasi del secreto, l'ostruzione dei dotti e di conseguenza la formazione di cisti e/o ascessi (Benazzi, 2002). La metaplasia squamosa, nel cane, è solitamente determinata da un'eccessiva presenza nel sangue di estrogeni (Parry, 2007). Tale presenza può determinata da cause endogene, come nel caso dei Sertoliomi e del criptorchidismo, oppure da cause esogene, come nel caso di somministrazioni eccessive di estrogeni (Parry, 2007).

Per quanto riguarda la sintomatologia, la maggior parte dei soggetti rimane asintomatica, fino a che la patologia non raggiunga stadi avanzati (Parry, 2007). In questi ultimi casi, a causa della compressione dell'organo sul colon si possono notare tenesmo, costipazione e/o obstipazione, dischezia, ematochezia e feci appiattite (ribbon like feces) (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000). Inoltre, spesso si hanno ematuria, emospermia, scolo uretrale emorragico, disuria ed infertilità (Memon, 2007; Francey, 2010). Nei casi, nei quali la patologia sia complicata da infezioni batteriche, infine, tra i segni clinici si annoverano anche dolore nell'addome caudale ed alla colonna vertebrale, riluttanza al movimento e gravi segni sistemici, causati dalla sepsi (Francey, 2010).

Inoltre, se l'iperplasia è associata a metaplasia, causata da una condizione d'iperestrogenismo, possono presentarsi alopecia, iperpigmentazione, ginecomastia, atrofia del testicolo non interessato da neoplasia, anemia non rigenerativa, trombocitopenia e granulocitosi (Parry, 2007).

Tutt'oggi, la diagnosi d'iperplasia prostatica benigna si basa sull'esame istologico, sebbene una diagnosi presuntiva si basi su segnalamento, esame fisico, palpazione digito-rettale, esame del liquido prostatico e tecniche di diagnostica per immagini (Smith, 2008).

Nei cani affetti da questa patologia, l'obiettivo della terapia è di ridurre il volume della ghiandola, per alleviare i segni clinici che ne derivano ed evitare le possibili complicazioni come le prostatiti e gli ascessi prostatici (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000). Pertanto, il trattamento di elezione è la castrazione, poiché determina una riduzione della ghiandola pari al 70% (Smith, 2008). Il processo d'involutione ghiandolare ha inizio, circa 7-14 giorni dopo la chirurgia, dopo 3 settimane è possibile percepire la sua riduzione tramite la palpazione digito-rettale o l'esame ecografico, ma la sua completa atrofia richiede all'incirca 4 mesi (Lai, Van den Ham, Van Leenders, Van der Lugt, & Teske, 2008). Nei soggetti destinati alla riproduzione o in quelli il cui rischio anestesilogico è troppo elevato, però, la castrazione chirurgica non è una buona chance terapeutica, pertanto, in questi casi si

opererà per la castrazione chimica o la soppressione prostatica selettiva con antiandrogeni (Holt, 2009). Tra i trattamenti farmacologici oggi più utilizzati, si hanno:

- *Osaterone acetato* (Ypozane, Virbac, 0,25-0,5 mg/kg PO SID per 7 gg);
- *Finasteride* (Proscar, Merck, 0,1-1 mg/kg PO SID);
- *Medrossiprogesterone acetato* (3-4 mg/kg SC) e *megestrol acetato* (0,5 mg/kg PO SID per 4-8 settimane);
- *Deslorelin* (Suprelorin, Virbac, 1 impianto SC ogni 6 mesi) e *nafarelin* (Gonazon, Intervet);
- *Dietilstilbestrol* (0,2-1 mg/kg PO ogni 2-3 gg per 3-4 settimane).

L'osaterone acetato è un analogo sintetico del testosterone che possiede effetti anti-androgeni e progestinici (Albouy, Sanquer, Maynard, & al., 2008). Esso è in grado di determinare il blocco dell'assorbimento del testosterone all'interno della prostata, inibendo competitivamente i recettori prostatici per il DHT (Albouy, Sanquer, Maynard, & al., 2008). Di conseguenza questa molecola è in grado di determinare una riduzione prostatica pari al 27% dopo 1 settimana e del 40% dopo 2 settimane (Albouy, Sanquer, Maynard, & al., 2008). Di contro, però, l'osaterone acetato può determinare la riduzione della concentrazione plasmatica del cortisolo, indurre insufficienza surrenalica ed interferire con i test di stimolazione con ACTH (Albouy, Sanquer, Maynard, & al., 2008). Il finasteride, invece, è uno steroide sintetico in grado di inibire l' 5α -reduttasi di

tipo II e bloccare la conversione del testosterone nel suo metabolita attivo DHT (Sirinarumitr, Sirinarumitr, Johnston, & al., 2002). Questo farmaco riduce del 20% il diametro prostatico, del 43% il volume e del 58% la concentrazione sierica di DHT in 6 settimane (Sirinarumitr, Sirinarumitr, Johnston, & al., 2002). Alla sospensione del trattamento, però, la prostata dei cani trattati è in grado di ritornare alle dimensioni iniziali in circa 2 mesi (Sirinarumitr, Sirinarumitr, Johnston, & al., 2002). Inoltre, questo prodotto presenta il vantaggio di non alterare la libido e la fertilità, di modo che possa essere utilizzato con tranquillità nei soggetti da riproduzione (Sirinarumitr, Sirinarumitr, Johnston, & al., 2002). Il medrossiprogesterone acetato ed il megestrolo acetato sono degli analoghi sintetici del progesterone che espletano un'attività antiandrogenica (Bamberg-Thalen & Linde-Forsberg, 1992). Essi determinano la riduzione del testosterone sia attraverso un feed-back negativo a livello dell'ipotalamo sia inibendo l' 5α -reduttasi (Bamberg-Thalen & Linde-Forsberg, 1992). Una sola iniezione è in grado di risolvere i segni clinici nell'84% dei cani in 4-8 settimane ed il 68 % dei soggetti rimane asintomatico per i successivi 10 mesi (Bamberg-Thalen & Linde-Forsberg, 1992). Anche questi farmaci, come quello precedente, permettono di conservare la libido e la fertilità (Bamberg-Thalen & Linde-Forsberg, 1992). Il deslorelin ed il nafarelin sono utilizzati come impianti sottocutanei a lento rilascio della durata di 6 mesi e determinano la "down-regulation" dei recettori per il GnRH (Francey, 2010). Di conseguenza la concentrazione sia delle gonadotropine sia degli ormoni sessuali cala, causando la

soppressione del testosterone e dell'estradiolo (Bamberg-Thalen & Linde-Forsberg, 1992). Si ha, così, la riduzione sia dei testicoli sia della prostata per i successivi 6-12 mesi, determinando una completa ma reversibile castrazione chimica (Bamberg-Thalen & Linde-Forsberg, 1992). Infine, gli estrogeni sono utilizzati come trattamento per l'iperplasia prostatica benigna, poiché causano la riduzione rapida della concentrazione sierica di testosterone ed espletano un feed-back negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonade, ma a causa dei loro effetti collaterali non rappresentano i farmaci di prima scelta (Francey, 2010).

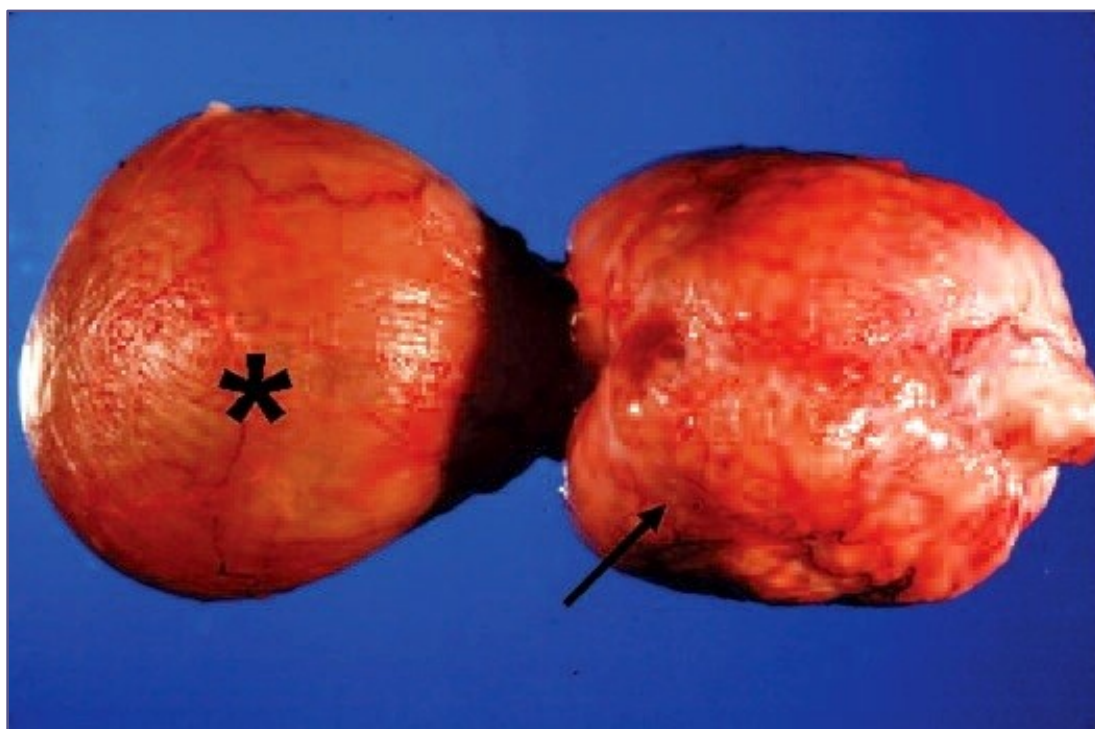


FIGURA 10: IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA: VESCICA (ASTERISCO) E AUMENTO BILATERALE E SIMMETRICO DELLA GHIANDOLA PROSTATICA (FRECCIA)



FIGURA 11: A-IPERPLASIA PROSTATICA CON AUMENTO DI VOLUME DELLE CELLULE EPITELIALI E SOLLEVAMENTO IN Pliche DELL'EPITELIO STESSO; B-IPERPLASIA PROSTATICA CON AUMENTO DELLA COMPONENTE INTERSTIZIALE.

1.3.2 Cisti prostatiche e paraprostatiche

Le cisti prostatiche possono essere classificate seguendo lo schema qui di seguito riportato (fig.12) (Dorfman & Barsanti, 1998). Ad eccezione delle cisti di piccole dimensioni associate all'iperplasia benigna, l'incidenza delle cisti prostatiche in proporzione alle altre patologie della ghiandola è bassa, cioè compresa tra il 2,6 % ed il 5,3%, e solitamente sono diagnosticate in cani di età superiore agli 8 anni (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000; Dorfman & Barsanti, 1998). Per quanto riguarda la patogenesi, essa si differenzia a secondo del tipo di cisti. Infatti, nel caso delle cisti associate all'iperplasia prostatica benigna, esse si formano a causa dell'ostruzione dei canalicoli escretori, permettendo l'accumulo del liquido prostatico (Smith, 2008) (fig.13). Nel caso, invece, delle cisti associate a metaplasia squamosa si ipotizza che siano causate da tumori estrogeno-secrenenti come il sertolioma (Johnston,

Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000). Infatti, l'eccessiva presenza di estrogeni sembra determini la metaplasia squamosa della ghiandola, determinando una conseguente dilatazione degli acini prostatici (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000). Le cisti da ritenzione, che si presentano come delle lesioni cavitari di grosse dimensioni aventi una propria parete, contenenti liquido che va dal chiaro al torbido e comunicanti con l'uretra, hanno a tutt'oggi una patogenesi sconosciuta (Smith, 2008). Mentre per quanto riguarda le cisti paraprostatiche, è noto che si tratti di residui dei dotti di Müller, vale a dire dell'utero maschile (Dorfman & Barsanti, 1998). Per tale ragione, le cisti paraprostatiche, si localizzano al di fuori della ghiandola in posizione cranio-dorsale e dislocano la vescica cranialmente e ventralmente oppure la prostata stessa caudalmente nella pelvi (Dorfman & Barsanti, 1998). I cani con cisti prostatiche possono essere asintomatici oppure presentare i segni clinici causati dall'aumento di volume della ghiandola e riportati in precedenza per l'iperplasia prostatica (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000). Il sospetto diagnostico viene, poi, confermato utilizzando la diagnostica per immagini e l'esame istologico (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000). Il trattamento delle cisti prostatiche e paraprostatiche è storicamente la rimozione chirurgica associata ad omentalizzazione, marsupializzazione ed eventualmente all'applicazione di un drenaggio (Boland, Hardie, Gregory, & Lamb, 2003). Tale procedura, però, comporta spesso numerose complicazioni, quali l'incontinenza urinaria, l'edema scrotale e/o degli arti pelvici, le

peritoniti, la sepsi, lo shock e la morte (range tra il 24% ed il 51%) (Boland, Hardie, Gregory, & Lamb, 2003). Per queste ragioni, si è messa a punto un'alternativa alla chirurgia che consiste nel drenaggio percutaneo delle cisti in maniera eco-guidata (Boland, Hardie, Gregory, & Lamb, 2003). Tale tecnica è apparsa altrettanto efficace, ma più sicura, economica e con il vantaggio di determinare una più veloce ripresa dei soggetti (Boland, Hardie, Gregory, & Lamb, 2003). In entrambi i casi, gli autori consigliano di eseguire la castrazione chirurgica o chimica dei soggetti, al fine di agevolare la riduzione di volume dell'organo e la produzione del liquido prostatico (Francey, 2010).

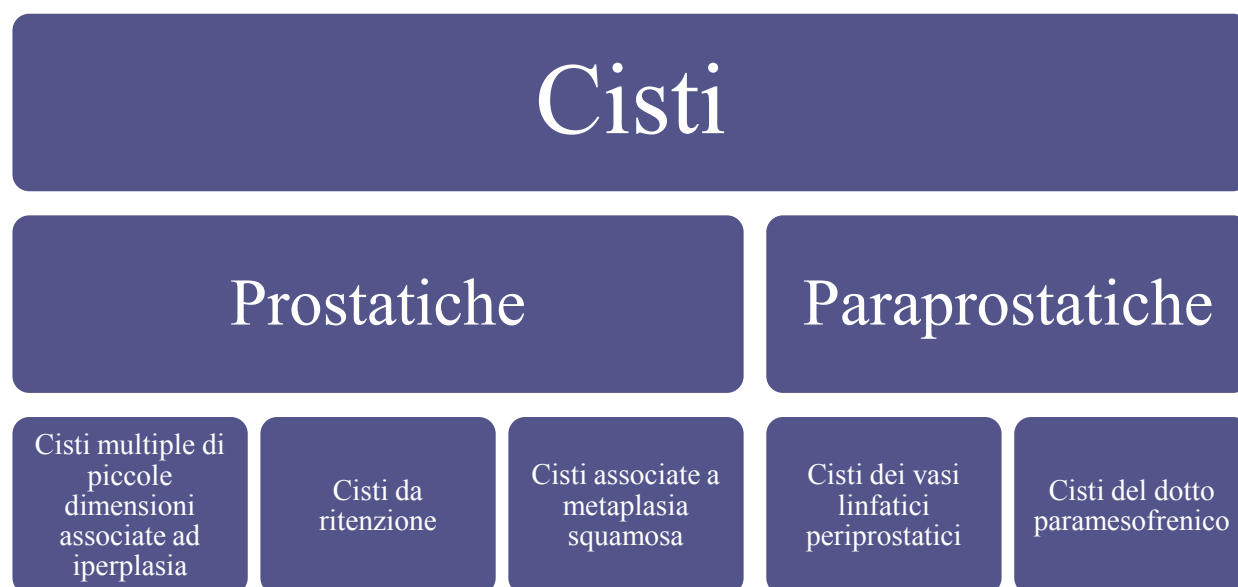


FIGURA 12: CLASSIFICAZIONE DELLE CISTI PROSTATICHE.



FIGURA 13: GHIANDOLA PROSTATICA CON PRESENZA DI CISTI PARENCHIMALI DI DIVERSE DIMENSIONI A CONTENUTO ANECOGENO, ASSOCIATE AD IPERPLASIA PROSTATICA.

1.3.3 Prostatiti batteriche

Nel cane, le infezioni batteriche della prostata sono comuni nei soggetti sessualmente maturi, possono avere decorso acuto o cronico e nella maggior parte si presentano come risultato d'infezioni ascendenti da parte di batteri aerobici (Dunque, et al., 2010). Più raramente, però, le prostatiti acute sono state riportate anche in animali castrati, poiché si ipotizza che vi possa essere una precedente condizione di metaplasia estrogeno-dipendente, la quale predispone alle infezioni e che la castrazione determini un calo del fattore prostatico antibatterico zinco-dipendente (Dunque, et al., 2010; Cowan, Barsanti, Brown, & Jain, 1991). Inoltre, oltre alla diffusione ascendente è stata riportata anche la diffusione ematogena e la disseminazione locale da altri organi della sfera urogenitale

(Dorfman & Barsanti, 1998). In condizioni fisiologiche, la migrazione dei batteri all'interno della prostata è impedita da meccanismi di difesa aspecifici, quali il deflusso dell'urina, l'elevata pressione endouretrale, l'effetto battericida del fluido prostatico (fattore prostatico zinco-dipendente e/o zinco-indipendente) e la produzione locale di IgAs (Benazzi, 2002). Infatti, il deflusso di urina e le IgAs impediscono l'adesione batterica all'epitelio delle vie urinarie e, quindi, la colonizzazione della prostata (Benazzi, 2002). L'infezione prostatica di conseguenza può originarsi in un momento qualsiasi, nel quale vi sia l'alterazione di uno di questi meccanismi di difesa, che predisponga alla proliferazione batterica (es. infezioni delle basse vie urinarie, urolitiasi, neoplasie, traumi) oppure vi sia l'alterazione della normale secrezione prostatica, che porti alla ritenzione del fluido prostatico (es. iperplasia cistica, metaplasia squamosa) (Benazzi, 2002). Gli agenti eziologici più frequentemente identificati sono *Escherichia coli* (70% dei casi), *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Mycoplasma canis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus*, spp., *Pasteurella* spp. ed *Haemophilus* spp (Francey, 2010). In letteratura sono riportati anche cani infettati da *Brucella canis*, nei quali la ghiandola prostatica fungeva da serbatoio batterico (Memon, 2007). Molto più raramente, infine, sono riportati casi di animali infettati da batteri anaerobi o agenti fungini come il *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans* o *Coccidioides immitis* (Smith, 2008). Inoltre, nel cane è stata riportata prostatite anche in corso d'infezione cimurrosa (Benazzi, 2002). In forma

acuta, la prostatite si presenta come purulenta, diffusa o a focolaio, e nella maggior parte dei casi provoca un asimmetrico ingrossamento della ghiandola, con congestione ed edema dei tessuti circostanti (fig.14). Istologicamente, presenta caratteri di un'inflammazione neutro-granulocitaria delle strutture acinose, con scarso coinvolgimento stromale (Benazzi, 2002). In letteratura, è stata anche segnalata una forma particolare di prostatite acuta, quella enfisematosa, nella quale i batteri cresciuti all'interno dell'organo producono gas (Rohleder & Jones, 2002). Tale gas è prodotto da parte degli agenti microbici grazie alla fermentazione del glucosio. Per questo motivo, sono predisposti a tale forma i soggetti che presentano non solo prostatite, ma anche patologie sistemiche che causano iperglicemia (es. diabete mellito) (Rohleder & Jones, 2002). Le forme croniche, solitamente, portano alla formazione di ascessi multipli, che possono fistolizzare o confluire, inglobando al loro interno tessuto necrotico. Istologicamente, esse sono caratterizzate dalla presenza di numerosi linfociti, plasmacellule, macrofagi e rari granulociti neutrofili nello strato fibro-muscolare (Benazzi, 2002).

Le prostatiti acute vengono diagnosticate e trattate più facilmente di quelle croniche, poiché presentano generalmente segni clinici più eclatanti (Barsanti & D.R., 1986). I soggetti colpiti presenteranno tipicamente sintomatologia sistemica come depressione, anoressia, vomito e febbre, associata a segni clinici organo-specifici come andatura rigida, dolore all'addome caudale, scolo uretrale e/o prepuziale, ematuria, stranguria,

pollachiuria ed edema dello scroto (Francey, 2010; Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000; Dorfman & Barsanti, 1998). Inoltre, molto frequentemente i soggetti colpiti presenteranno infertilità, a causa:

- Del rialzo febbrile, che compromette la spermatogenesi;
- Della diffusione dei batteri all'epididimo e/o ai testicoli;
- Alla compressione del dotto deferente a causa dell'infiammazione;
- Alla presenza di sangue nell'eiaculato;
- Alla riduzione della libido (Feldman & Nelson, 2004).

Alla palpazione digito-rettale, si può rilevare dolore ed percepire un organo aumentato di volume in maniera asimmetrica con superficie irregolare (Francey, 2010; Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000; Dorfman & Barsanti, 1998). Il protocollo diagnostico prevede l'esecuzione dell'esame ematobiochimico completo, in grado di mettere in evidenza un leucogramma infiammatorio con o senza spostamento a sinistra, l'esame delle urine prelevate per cistocentesi, che possa permettere di identificare l'agente patogeno ed eseguire un antibiogramma, l'esame del liquido prostatico, nei casi in cui non si sono rilevati batteri nelle urine e la diagnostica per immagini, per valutare eventuali patologie concomitanti come l'iperplasia prostatica e/o le cisti prostatiche (Francey, 2010; Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000; Dorfman & Barsanti, 1998). Per quanto riguarda il trattamento, poiché nella

prostatite batterica acuta la barriera emato-prostatica è alterata, la maggior parte dei farmaci antimicrobici è in grado di raggiungere la sede di infezione (Francey, 2010; Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000; Dorfman & Barsanti, 1998). Pertanto, la terapia antibiotica si basa sui risultati dell'urinocoltura e dell'antibiogramma ed è somministrata inizialmente per via parenterale. In seguito per impedire la cronicizzazione del processo è opportuno proseguire il trattamento per via orale per tre o quattro settimane (Francey, 2010; Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000; Dorfman & Barsanti, 1998). Dopo 2-3 settimane dall'inizio della terapia sarebbe indicato ripetere un esame culturale del liquido prostatico e/o delle urine per valutare la sensibilità del patogeno all'antibiotico utilizzato (Francey, 2010). In assenza di antibiogrammi, gli antibiotici di prima scelta risultano i fluorochinoloni al dosaggio di 5 mg/kg BID, poiché riescono ad essere escreti tramite il liquido prostatico ed a raggiungere nel tessuto ghiandolare concentrazioni superiori a quella minima inibente della maggior parte dei patogeni (Dorfman, Barsanti, & Budsberg, 1995). Altre valide possibilità sono rappresentate dai sulfamidici e dal cloramfenicolo (Feldman & Nelson, 2004). Le forme croniche sono molto più diffuse di quelle acute, anche se risulta difficoltoso determinarne l'effettiva prevalenza, poiché più del 35% dei cani non presenta segni clinici e/o un leucogramma infiammatorio (Barsanti & D.R., 1986). In uno studio si riporta che circa il 24% dei cani morti per patologie non legate alla prostata soffrissero di prostatite cronica (Smith, 2008). La maggior parte dei soggetti, affetti da

questa patologia, presenta infezioni ricorrenti del tratto urinario e scolo uretrale ematico indipendente dalla minzione (Smith, 2008). Più raramente, invece, si possono osservare dolore testicolare, causato da orchiti, infertilità, associata o meno alla diminuzione della libido (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000). Solo raramente si riscontrano alla palpazione alterazioni, quali dolorabilità, asimmetrie ed aumenti di consistenza (Smith, 2008). La diagnosi, quindi, richiede la cultura del liquido prostatico, che nel 70% dei casi mostra la crescita di un singolo agente patogeno e l'esecuzione dell'ago-aspirato o meglio ancora della biopsia (Smith, 2008). Infine, il trattamento ricalca in massima parte ciò che si è detto per le infezioni acute. Infatti, l'antibiotico dovrà essere scelto sulla base delle sue caratteristiche farmacocinetiche e sui risultati dell'antibiogramma eseguito (Smith, 2008). E' noto che la barriera emato-prostatica, in cani normali, impedisce la diffusione di farmaci ionizzati, di quelli con bassa liposolubilità o di quelli con forte legame alle proteine plasmatiche (Smith, 2008). Pertanto, gli antibiotici, che soddisfano tali requisiti, sono quelli già menzionati per le prostatiti acute e cioè l'enrofloxacin, i sulfamidici ed il cloramfenicolo (Smith, 2008). Tali antibiotici sono efficaci nei confronti della maggior parte dei batteri aerobi responsabili d'infezione (Smith, 2008). Inoltre, i fluorichinoloni sono attivi nei confronti del *Mycoplasma* spp. ed il cloramfenicolo nei confronti degli anaerobi (Smith, 2008). Il trattamento dovrà avere durata minima di 4-6 settimane, nonostante la completa remissione dei sintomi (Francey, 2010). Infine, come per le prostatiti acute, anche in

quelle croniche è consigliabile la castrazione, soprattutto perché permette una più veloce e durevole guarigione (Francey, 2010).

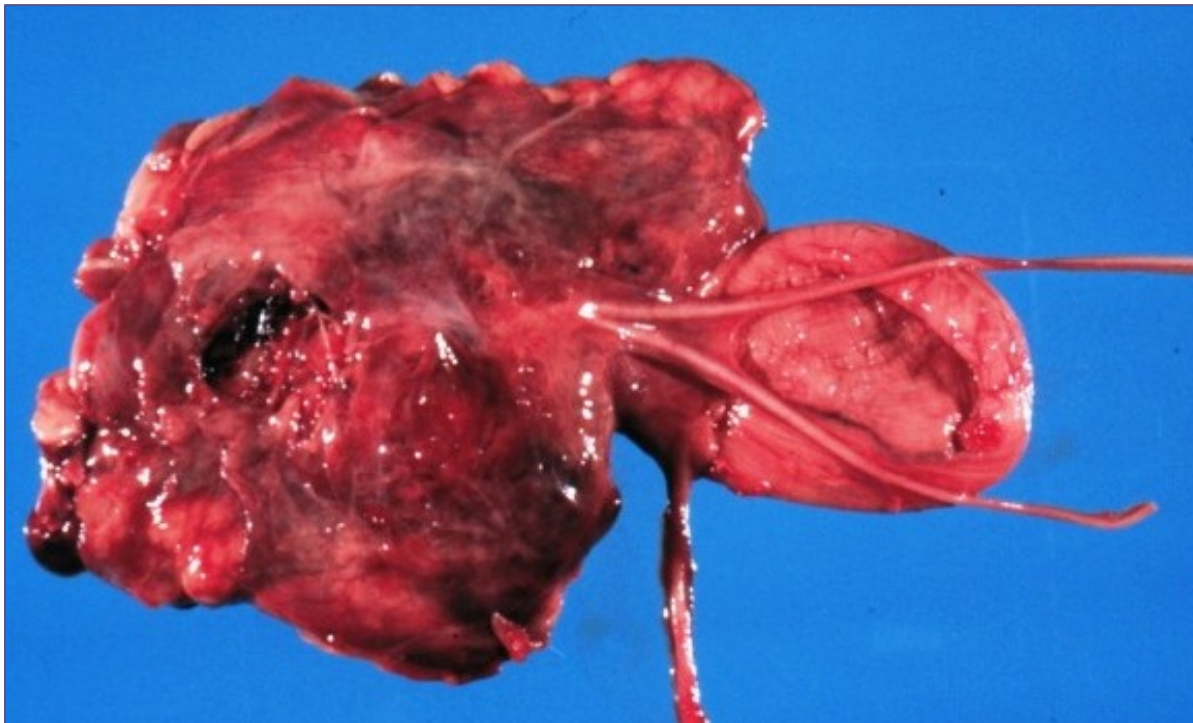


FIGURA 14: GRAVE PROSTATITE ACUTA

1.3.4 Ascessi prostatici

L'ascesso prostatico si presenta nella maggior parte dei casi come una complicazione delle prostatiti croniche, dell'iperplasia prostatica benigna o a seguito di trattamenti con estrogeni e si manifesta con ampie cavità parenchimali ripiene di materiale purulento (Francey, 2010; Smith, 2008; Dorfman & Barsanti, 1998) (fig.15). I segni clinici sono molto simili a quelli riportati per le prostatiti acute/croniche e sono in stretta relazione alle dimensioni, alla localizzazione dell'ascesso ed alla presenza o meno di sepsi. Infatti, nei soggetti con ascessi di grosse dimensioni, possono comparire tenesmo e dolore alla

defecazione, a causa della compressione dell'organo sul retto, mentre a causa della compressione sull'uretra si presenteranno disuria e stranguria (Francey, 2010; Smith, 2008). Inoltre, questi cani sono portati in visita per scolo uretrale purulento e/o ematico (Smith, 2008). Infine, se vi è coinvolgimento sistemico, si potrà rilevare febbre, letargia, dolore addominale e segni clinici di shock settico nei casi più gravi (Dorfman & Barsanti, 1998). Per quanto riguarda la diagnosi, i reperti dell'esame rettale variano in base alle dimensioni ed alla localizzazione dell'ascesso: a volte si percepiscono un'asimmetria ghiandolare ed un aumento di volume, altre dolorabilità, altre ancora un'area fluttuante se l'ascesso è localizzato nelle porzioni più periferiche (Dorfman & Barsanti, 1998). L'esame emocromocitometrico spesso mostra una leucocitosi neutrofila con spostamento a sinistra della formula di Arneth ed una grave ipoglicemia se vi è sepsi (Dorfman & Barsanti, 1998). Il liquido prostatico può contenere batteri, leucociti ed eritrociti, ma più spesso risulta normale a causa della mancata comunicazione dell'ascesso con il sistema duttale (Francey, 2010). L'esame radiografico in alcuni casi può rilevare l'aumento di volume, mentre l'esame ecografico rileva all'interno del parenchima una o più aree a contenuto anecogeno o ipoecogeno ed a margini irregolari (Francey, 2010). Per quanto riguarda il trattamento, l'obiettivo è di drenare l'ascesso e di limitare la diffusione sistemica dell'infezione (Holt, 2009). A tale scopo, s'instaura una terapia antibiotica basata sull'esito dell'antibiogramma o in sua assenza utilizzando enrofloxacin, cloramfenicolo e/o trimetoprim-sulfamidico,

associata al drenaggio eco-guidato o chirurgico (Francey, 2010). Nei casi più gravi, si riporta in letteratura la parziale o totale prostatectomia o la marsupializzazione della prostata (Francey, 2010). Tali procedure, però, determinano gravi e frequenti effetti collaterali come l'incontinenza urinaria, la peritonite o la resezione dell'uretra (Dorfman & Barsanti, 1998). Infine, si consiglia sempre di associare la castrazione del soggetto (Dorfman & Barsanti, 1998).

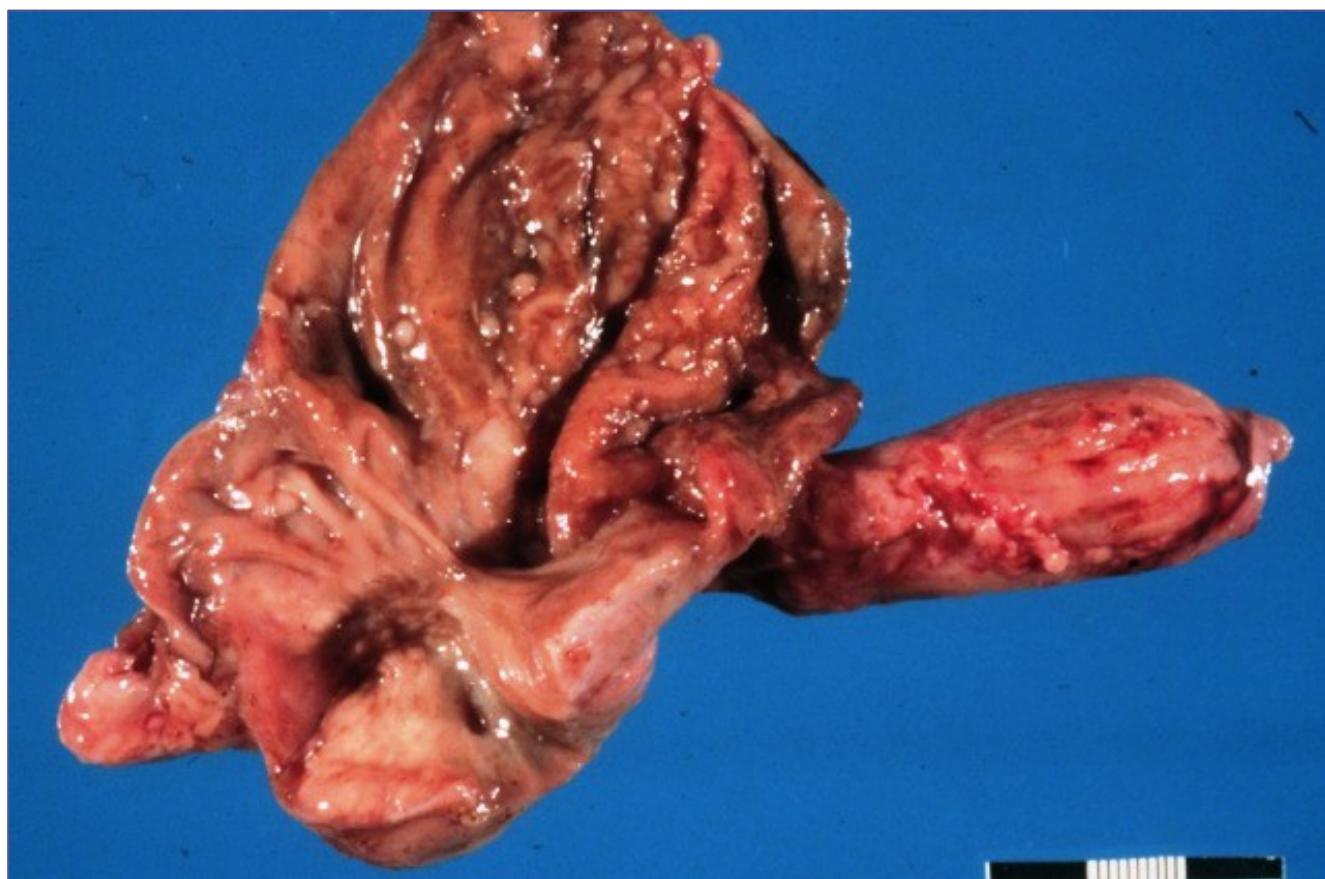


FIGURA 15: ASCESSO PROSTATICO DI GROSSE DIMENSIONI NELLA PORZIONE PIÙ DORSALE, ASSOCIATO AD IPERPLASIA BENIGNA.

1.3.5 Neoplasie prostatiche

Nei nostri animali da compagnia, i tumori prostatici si presentano con una frequenza nettamente inferiore a quella con la quale si verificano nell'uomo, ma nonostante ciò il cane è stato utilizzato da molti ricercatori come modello per studiare questo tipo di patologia a causa delle sorprendenti similitudini tra le due specie (Bryan, Keeler, Henry, & al., 2007). Nell'uomo, infatti, i dati raccolti per il 2005 negli Stati Uniti dimostrano che sull'intera popolazione americana (circa 295.000.000 persone) 232.090 uomini erano affetti da tumore prostatico, mentre uno dei più recenti studi condotti nel 2004 in America calcola che su 8.000 cani solo 3 presentavano un carcinoma prostatico (LeRoy & Northrup, 2009; Bryan, Keeler, Henry, & al., 2007). Pertanto, nel cane la prevalenza registrata in letteratura si attesta intorno allo 0,2-0,6% (Bell, Klausner, Hayden, Lund, & Johnston, 1991). Sebbene questi dati permettano effettivamente di sostenere che il tumore prostatico nel cane sia una condizione morbosa rara, molti ricercatori ritengono che la reale incidenza della patologia sia sottostimata a causa dei seguenti motivi (LeRoy & Northrup, 2009). Innanzitutto, vi è l'assenza di test rapidi ed accurati per individuare gli stadi precoci della neoplasia. Infatti, nell'uomo è possibile utilizzare il test d'immunoreattività nei confronti del PSA, mentre nel cane non ci sono evidenze chiare che gli anticorpi anti-PSA umani si leghino ad una molecola simile espressa dal tessuto prostatico canino (LeRoy & Northrup, 2009). Ciò purtroppo vale anche per un'altra molecola, frequentemente usata in medicina umana, chiamata PMSA, che nel

cane non viene espressa (Aggarwal, Ricklis, William, & al., 2006). Inoltre, anche l'argina esterasi che nell'uomo rappresenta un ottimo marker precoce di patologia neoplastica, nel cane viene espressa non solo dalla prostata ma anche da altri tessuti del tratto urinario, perdendo il ruolo di marker specifico (LeRoy & Northrup, 2009). Un altro fattore da tenere in considerazione è che molti cani con tumore prostatico sono scambiati erroneamente per pazienti neurologici a causa di segni clinici quali paresi o paraparesi, dovuti alla presenza di metastasi a livello delle vertebre lombari e/o delle ossa pelviche (Leav & Ling, 1968). Infine, l'ultimo ma non meno importante fattore da valutare, è l'elevata percentuale di falsi negativi a seguito di palpazione digito-rettale o biopsia prostatica eseguiti su animali asintomatici (LeRoy & Northrup, 2009). Nel cane, la neoplasia più frequentemente riportata è l'adenocarcinoma prostatico (PAC), ma molti autori riportano che più della metà di essi presenti eterogeneità intratumorale (Memon, 2007). Dal punto di vista macroscopico, esso può presentarsi con due morfologie tipiche e molto diverse l'una dall'altra:

- Nel primo aspetto, la ghiandola si presenta di dimensioni conservate o addirittura ridotte, di consistenza soda o gommosa ed in sezione, la sua superficie è bianco-giallastra con eventuali formazioni cistiche, ascessuali o emorragiche, a causa di una reazione sclerosante, che spesso accompagna la neoplasia (fig.16);

- Nel secondo aspetto, la ghiandola si presenta, asimmetricamente aumentata di volume con una superficie irregolare per la presenza di formazioni dure di aspetto nodulare (fig.17) (Benazzi, 2002).

Anche dal punto di vista istologico può presentare molteplici aspetti morfologici, poiché la lesione neoplastica può originare dalle cellule dell'epitelio sia ghiandolare che duttale oppure coinvolgere primariamente l'urotelio dell'uretra (Cornell, Bostwick, Cooley, & al., 2000). Sono definiti adenocarcinomi, dal punto di vista istologico, quando è ben evidente una struttura acinosa o alveolare, le cellule assumono aspetto cuboide e sono disposte in una o due file. Nel lume degli acini, è possibile notare la presenza di quantità variabile di muco o ammassi solidi di cellule e gli acini possono essere circondati da stroma fibroso. In altri casi, l'adenocarcinoma può essere di tipo intra-alveolare, con cellule in grado di formare grandi alveoli all'interno dei quali sono presenti proliferazioni papillari di epitelio ghiandolare. Le cellule sono rotonde o cuboidi, il loro citoplasma è ripieno di vacuoli di materiale proteico o mucoide ed i loro nuclei si presentano ipercromici e con numerose figure mitotiche (Benazzi, 2002). Altre neoplasie meno frequenti, ma riportate in letteratura sono il carcinoma delle cellule di transizione (TCC), derivante dalle cellule dell'uretra prostatica, il carcinoma sarcomatoide, l'emangiosarcoma primario o metastatico, il linfoma ed il leiomioma (Francey, 2010; Winter, Locke, & Pennick, 2006; Bacci, et al., 2010; Dorfman & Barsanti, 1998). L'età media di diagnosi della patologia è generalmente compresa tra i 5 ed i 7 anni

(mediana 10 anni) ed alcuni studi suggeriscono che il rischio sia maggiore negli animali castrati (Bryan, Keeler, Henry, & al., 2007; Cornell, Bostwick, Cooley, & al., 2000). Infatti, in uno studio si riporta che il rischio di un cane castrato di sviluppare un adenocarcinoma sia 2,38 volte maggiore che in un animale intero, mentre di sviluppare un carcinoma delle cellule di transizione sia addirittura di 8 volte maggiore (Francey, 2010; Bell, Klausner, Hayden, Lund, & Johnston, 1991). Il motivo di ciò è stato imputato al fatto che i carcinomi prostatici nel cane, a differenza di quanto accade nell'uomo, sono androgeno-indipendenti, poiché le cellule neoplastiche non esprimono i recettori per tali ormoni (Bell, Klausner, Hayden, Lund, & Johnston, 1991). Per quanto riguarda la predisposizione di razza, si è dimostrato che le neoplasie prostatiche colpiscono meticci, pastori delle Shetland, Scottish Terrier, Airedale Terrier ed i Doberman Pinschers (Bryan, Keeler, Henry, & al., 2007). I rilievi anamnestici e clinici sono stati descritti in numerosi studi retrospettivi ed includono disuria, stranguria, ematuria (riportata nel 62%-66% dei casi), dischezia, tenesmo, dolore agli arti posteriori ed atassia, spesso associata alla paresi e/o paralisi del treno posteriore (LeRoy & Northrup, 2009). Nei casi terminali, si possono osservare anche letargia, anoressia, dimagrimento e cachessia (Parry, 2007). La disuria è da imputarsi sia alla concomitante prostatite sia alla possibile invasione locale dell'uretra prostatica da parte della neoplasia, che nei casi più gravi sfocia nell'ostruzione uretrale (Francey, 2010). La dischezia, il tenesmo e la ritenzione fecale sono, invece, da attribuirsi o all'aumento di

volume della ghiandola causata da una concomitante iperplasia e dalla neoplasia oppure ai deficit neurologici causati dalle metastasi vertebrali (Francey, 2010). Infine, l'atassia, il dolore agli arti posteriori e la paresi sono da imputarsi a diversi fattori tra i quali sia il concomitante processo infiammatorio che coinvolge le strutture circostanti, sia il loro coinvolgimento metastatico (Cornell, Bostwick, Cooley, & al., 2000). A causa della natura aggressiva del tumore prostatico nel cane, si stima che circa l'80% dei soggetti siano presentati in visita in uno stadio già avanzato della neoplasia e che al momento della diagnosi presentino già diffusione metastatica (Cornell, Bostwick, Cooley, & al., 2000). Infatti, si riporta in letteratura che le sedi più frequenti di metastasi siano i linfonodi lombo-aortici ed iliaci, il polmone, le vertebre lombari, le ossa pelviche, il fegato, i reni, la milza ed il cervello (Cornell, Bostwick, Cooley, & al., 2000). Inoltre, si nota frequentemente la presenza di tessuto neoplastico all'interno della vescica a seguito dell'invasione locale delle cellule neoplastiche (Johnston, Kamolpatana, Root-Kustritz, & Johnston, 2000). Il protocollo diagnostico si basa, generalmente, sull'anamnesi, i segni clinici, le tecniche di diagnostica per immagini, l'esame citologico del liquido e/o del tessuto prostatico ed infine l'esame isto-patologico (Parry, 2007). I rilievi radiografici includono prostatomegalia, mineralizzazioni della ghiandola, linfadenomegalia regionale, noduli a livello polmonare e lesioni osteoaggressive vertebrali o alle ossa del bacino (Barsanti & D.R., 1986). I rilievi ecografici sono molto simili e comprendono aree iperecogene focali o diffuse, mineralizzazioni e presenza di

marginari irregolari (Barsanti & D.R., 1986). Sebbene l'esame biptico sia richiesto per una diagnosi definitiva, alcuni ricercatori sostengono che questa procedura da sola possa dare dei falsi negativi e che, quindi, debba essere associata alla biopsia dei linfonodi iliaci ed alle radiografie del torace (Parry, 2007). Infine, la prognosi dei carcinomi prostatici nel cane risulta infausta e, spesso, i tempi di sopravvivenza variano da poche settimane a qualche mese (Parry, 2007). A tutt'oggi non esistono protocolli terapeutici standardizzati, ma solo casi numericamente limitati e non statisticamente rilevanti (Francey, 2010). Alcuni autori suggeriscono di utilizzare il piroxicam, un inibitore selettivo della ciclossigenasi-1 (COX-1), a 0,3 mg/kg per via orale una volta al giorno, altri indicano di associarlo al cisplatino, 60 mg/m² per via endovenosa ogni 21 giorni, per ottenere la parziale e/o completa remissione dei carcinomi della vescica (Francey, 2010). Ad oggi, l'utilizzo della radioterapia non risulta incrementare i tempi di sopravvivenza ed il suo ruolo nel trattamento della neoplasia prostatica non è chiaro (Francey, 2010). Infine per quanto riguarda le possibilità chirurgiche, frequentemente utilizzate in passato, oggi si ritengono dei trattamenti palliativi e nella maggior parte dei casi sconsigliate per i seri rischi di complicazioni e per la mancanza di prolungamento dei tempi di sopravvivenza (Francey, 2010).



FIGURA 16: ASPETTO MACROSCOPICO DELL'ADENOCARCINOMA PROSTATICO. I MARGINI DELLA GHIANDOLA SONO IRREGOLARI ED IL PARENCHIMA GHIANDOLARE HA ASPETTO LARDACEO.

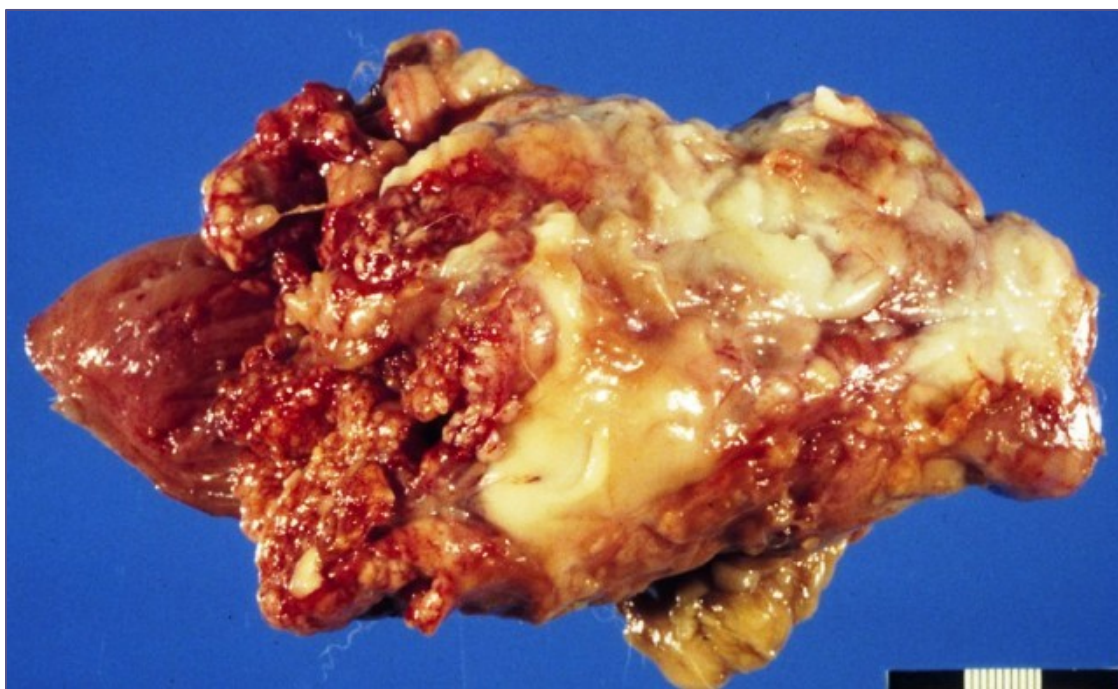


FIGURA 17: ADENOCARCINOMA PROSTATICO IN STADIO AVANZATO, CON ASPETTO MULTINODULARE.

1.4 Protocollo diagnostico

Quando si sospetta l'esistenza di una patologia prostatica, per giungere ad una corretta individuazione della malattia ed a una precisa prognosi e terapia, occorre seguire attentamente l'algoritmo diagnostico qui di seguito riportato (Francey, 2010) (fig.18). L'anamnesi mira alla raccolta dei sintomi clinici osservati dal proprietario, la loro durata, la loro evoluzione ed all'annotazione sulle abitudini di minzione e defecazione del soggetto (Dorfman & Barsanti, 1998). In seguito, si procede con l'osservazione delle manifestazioni cliniche, che nella maggior parte dei casi si possono suddividere in quattro categorie ed essere variamente associate:

- Segni sistemici;
- Disturbi delle basse vie urinarie;
- Anomalie della defecazione;
- Disordini di locomozione (Dorfman & Barsanti, 1998).

Alla prima categoria appartengono sintomi non specifici come febbre, malessere generalizzato, anoressia, vomito, perdita di peso, rigidità e dolore addominale caudale, i quali in uno studio condotto su 140 cani sono stati riportati nell'82% dei casi affetti da ascessi prostatici, nel 77% dei casi affetti da prostatite acuta e nel 59% dei casi affetti da neoplasia (Hornbuckle, MacCoy, Allan, & al., 1978). Al secondo gruppo di sintomi, invece, appartengono scolo uretrale emorragico e/o purulento, ematuria intermittente,

emospermia, disuria, pollachiuria, stranguria, infezioni ricorrenti del tratto urinario (Costello, 2009). Tali segni, in genere, sono associati ad iperplasia prostatica, infezioni acute o croniche, ascessi e/o cisti prostatiche comunicanti con l'uretra (Dorfman & Barsanti, 1998). Per quanto riguardale le anomalie di defecazione, i soggetti spesso presentano obstipazione, dischezia, ematochezia, tenesmo e feci appiattite (ribbon-like feces), causati dalla compressione dell'organo sul retto, la quale avviene frequentemente in caso d'iperplasia prostatica, di neoplasie, ascessi e/o cisti prostatiche/paraprostatiche di grosse dimensioni (Smith, 2008). Infine, i disordini della locomozione sono rari, ma talvolta conseguono al dolore associato alla prostatite acuta o alla neoplasia ghiandolare (Smith, 2008). Solitamente i disturbi si manifestano con andatura rigida e innaturale, debolezza, zoppia e segni neurologici, quali deficit deambulatori e propriocettivi, causati da discospindiliti o metastasi delle vertebre lombari (Bosu, 2003). La patologia prostatica, inoltre, non va esclusa nei cani castrati, poiché è stato dimostrato non solo che tale intervento effettuato dopo la maturità sessuale non riduce il rischio di sviluppo del carcinoma prostatico, ma che anzi tali soggetti hanno un odds ratio di 2,38-4,34 in confronto a soggetti interi (Bradbury, Westropp, & Pollard, 2009; Obradovich, Walshaw, & Goulland, 1987).

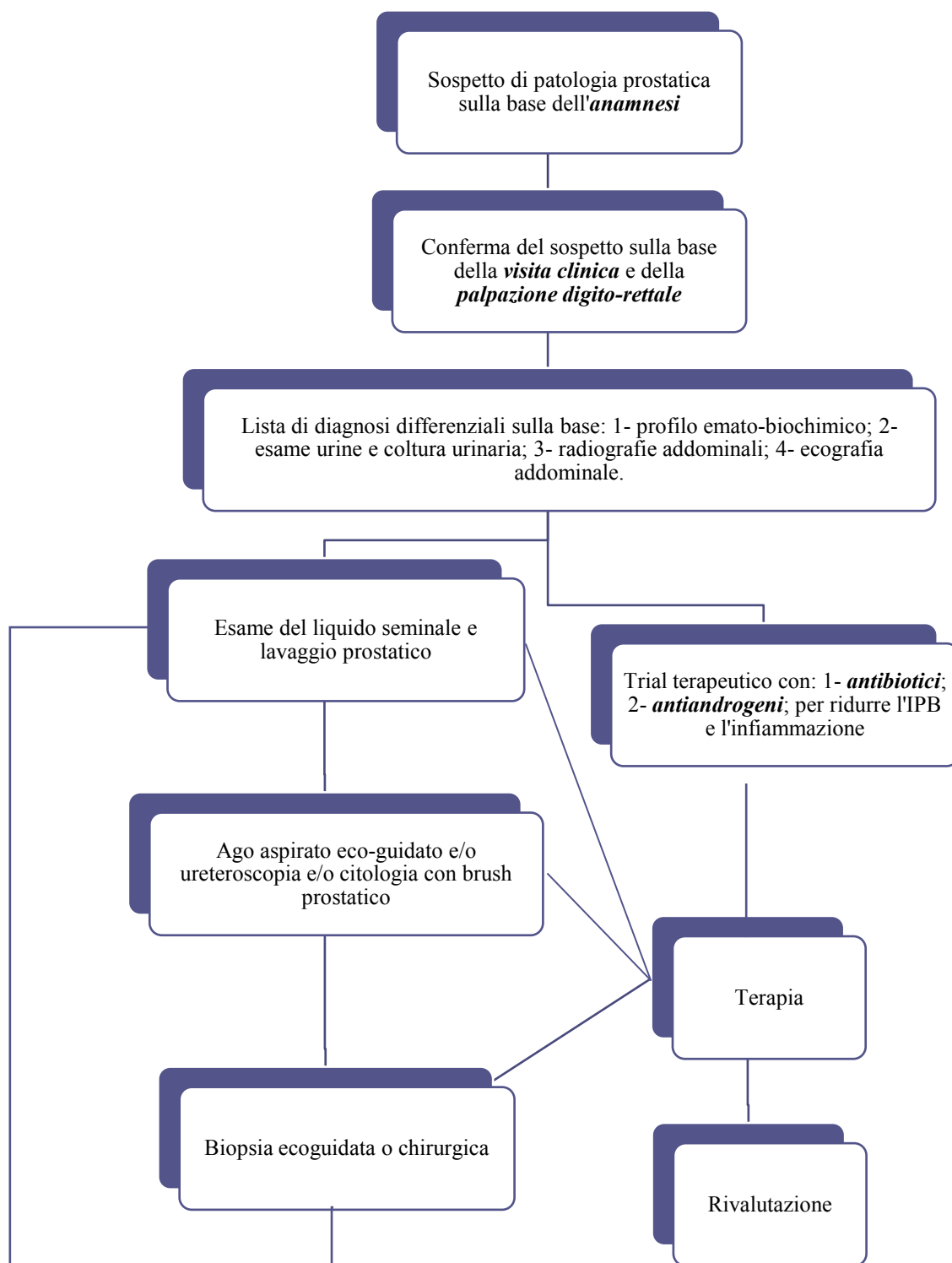


FIGURA 18: ALGORITMO DIAGNOSTICO DELLE PATOLOGIE PROSTATICHE.

1.4.1 Palpazione, Ematobiochimico, Markers Sierici e Seminali, Esame Urine, Esame del fluido prostatico

Il primo test diagnostico di screening da eseguirsi, poiché poco invasivo e rapido, è la palpazione digito-rettale (digital rectal examination, DRE), abbinata alla palpazione dell'addome caudale (Smith, 2008) (fig.19). Tale test permette di apprezzare le dimensioni, la forma, la simmetria, la consistenza, la mobilità dell'organo e la presenza o meno di dolore (Bosu, 2003). In letteratura, si riporta per questa manualità un alto valore di specificità (75%), ma un insoddisfacente valore di sensibilità (53% in veterinaria, 37,9% in medicina umana) (Mukaratirwa & Chitura, 2007; Miyagawa, et al., 2009). Tale manualità è finalizzata alla valutazione delle dimensioni, della forma, del solco mediano, della simmetria, della dolorabilità e la sua mobilità (Francey, 2010). Infatti, fisiologicamente l'organo si presenta bilateralmente simmetrico, con superficie liscia e regolare, parenchima soffice e non vi deve essere dolorabilità, mentre nella maggior parte delle condizioni patologiche, si presenta aumentata di volume, in maniera uniforme (ad esempio nel caso dell'iperplasia prostatica benigna) o in modo asimetrico (ad esempio in caso di cisti, ascessi o neoplasie), con superficie irregolare (ad esempio in caso di neoplasie), con aumento di consistenza (ad esempio in caso di neoplasia o metaplasia o a causa di mineralizzazioni), meno mobile, a causa di aderenze (ad esempio in corso di neoplasie o prostatiti gravi) o dolorante (ad esempio in casi di ascessi, prostatiti, cisti voluminose) (Barsanti & D.R., 1986; Francey, 2010).

Per quanto riguarda l'esame ematobiochimico, nella maggior parte dei casi non mostra nessuna alterazione, risultando, quindi, di scarsa utilità (Dorfman & Barsanti, 1998). In casi sporadici, può manifestarsi in corso di prostatite acuta o in presenza di un ascesso o di una neoplasia una leucocitosi neutrofilica (con o senza spostamento a sinistra) (Dorfman & Barsanti, 1998). In caso di sepsi, inoltre, può presentarsi un innalzamento degli enzimi epatici, ipoalbuminemia e ipoglicemia, mentre in corso di ostruzioni uretrali si avrà innalzamento di urea, creatinina e fosforo (Dorfman & Barsanti, 1998). Inoltre, com'è stato già accennato, in corso di metaplasia squamosa, l'iperestrogenismo può provocare anemia non rigenerativa, trombocitopenia, agranulocitosi o granulocitopenia (Parry, 2007). In medicina umana, sono stati studiati e messi a punto negli ultimi decenni markers sierici e seminali, quali il PSA ed il PMSA (Lai, Van den Ham, Van Leenders, Van der Lugt, & Teske, 2008). Queste sostanze sono definite markers, poiché, essendo prodotte da tessuti specifici sia in condizioni normali che patologiche, permettono di diagnosticare le affezioni, quando esse sono in fase estremamente precoce (Gobello, Castex, & Corrada, 2002). Infatti, il PSA è dimostrato essere un markers molto specifico e sensibile per i carcinomi prostatici, mentre il PMSA per i carcinomi delle cellule di transizione (Lai, Van den Ham, Van Leenders, Van der Lugt, & Teske, 2008). Ora viste le notevoli analogie tra le due specie, vi sono stati numerosi studi che hanno cercato di individuare altrettanti markers prostatici, applicabili alle patologie di questa ghiandola nella specie canina, partendo proprio dai due utilizzati in medicina

umana (Lai, Van den Ham, Van Leenders, Van der Lugt, & Teske, 2008). I risultati, però, hanno dimostrato che sia il PSA che il PMSA sono risultati poco utilizzabili nel cane, poiché vi sono evidenze che il PMSA non viene espresso dal tessuto prostatico canino ed il PSA risulta essere talmente diverso da non determinare la reazione anticorpale specifica nel cane (LeRoy & Northrup, 2009; Lai, Van den Ham, Van Leenders, Van der Lugt, & Teske, 2008). Per tale ragione, le ricerche si sono indirizzate su altre molecole, come l'arginina esterasi (CPSE) e la fosfatasi acida prostatica (AcP) (Gobello, Castex, & Corrada, 2002). La prima molecola costituisce più del 90% delle proteine escrete con il seme durante l'eiaculazione ed è presente in concentrazioni simili in tutto l'eiaculato (Gobello, Castex, & Corrada, 2002). Il CPSE è prodotto dalle cellule epiteliali prostatiche sotto il controllo degli androgeni e la sua produzione cessa in assenza di tali ormoni (Gobello, Castex, & Corrada, 2002). Infatti, si è dimostrato che in seguito a castrazione chimica o chirurgica, il livello seminale di tale proteina cala drasticamente, per aumentare nuovamente in conseguenza di somministrazioni esogene di androgeni (Frenette, Dube, Marconette, & al., 1983). Questa molecola presenta notevoli analogie con il PSA umano, poiché entrambe appartengono alla stessa classe di proteine, hanno peso molecolare simile (29 kDa per il CPSE, 34 kDa per il PSA), vengono regolate dagli stessi meccanismi ormonali e svolgono la loro attività enzimatica su substrati proteici simili (Gobello, Castex, & Corrada, 2002). Risultati preliminari degli studi condotti dimostrano che i livelli sierici di questa proteina aumentano

enormemente in corso di patologia prostatica, ma studi ulteriori sono necessari, poiché i valori non differiscono in maniera significativa in presenza d'iperplasia, prostatiti batteriche o neoplasie, non permettendoci di classificarlo come markers specifico di una patologia (Bell, Klausner, Hayden, & al., 1995). Inoltre, si è evidenziato che l'adenocarcinoma prostatico non risulta associato ad incrementi significativi dell'attività di CPSE, poiché, nel cane, lo sviluppo di questa neoplasia è androgeno-indipendente (Gobello, Castex, & Corrada, 2002). Considerazioni molto simili possono essere fatte anche per l'AcP, la quale, nonostante sia molto simile biochimicamente all'enzima umano, viene espresso 100 volte meno sia nel tessuto prostatico che nel plasma rispetto all'uomo (Dube, Lazure, & Tremblay, 1986).

Nel protocollo diagnostico non può essere tralasciato l'esame delle urine, vista la stretta correlazione tra prostata ed apparato urinario. L'esame urine consta della valutazione delle proprietà fisiche (colore, trasparenza, odore, peso specifico), delle proprietà chimiche, valutate con strisce reattive (pH, proteine, sangue, glucosio, chetoni, bilirubina, nitriti), esame del sedimento (eritrociti, cellule epiteliali, cristalli, cilindri e microorganismi) ed esame colturale con antibiogramma (Chew & DiBartola, 1980). Esso può rendere evidente batteriuria, ematuria o piuria in corso d'inflammazioni acute o croniche (Paclikova, Kohout, & Vlasin, 2006).

Per quanto riguarda le indagini di laboratorio, infine, occorre eseguire l'esame del liquido seminale, ottenuto per eiaculazione spontanea, massaggio o brush prostatico (Francey, 2010; Smith, 2008; Dorfman & Barsanti, 1998). Con la prima tecnica, è importante porre particolare attenzione alle manualità svolte per evitare contaminazioni che possano alterare i risultati (Paclikova, Kohout, & Vlasin, 2006). Innanzitutto occorre permettere al soggetto di urinare, per ridurre le contaminazioni uretrali, pulire il pene con compresse di garza e acqua tiepida e, se si usano detergenti, rimuoverli accuratamente (Dorfman & Barsanti, 1998). Dopo di tutto ciò, si pone l'animale in luogo tranquillo, in compagnia di una cagna in estro o utilizzando ferormoni, per indurre la stimolazione. Infine, il liquido va raccolto in una provetta sterile (Dorfman & Barsanti, 1998). In taluni casi, però, la raccolta spontanea del liquido seminale può risultare impossibile a causa dell'indole del soggetto, d'inesperienza o di dolorabili (Smith, 2008). In questi casi, il massaggio prostatico, seguito dal lavaggio prostatico risulta essere una buona, accurata e pratica alternativa. Per eseguire tale manualità, è necessario sedare il paziente e cateterizzarlo con tecnica sterile. In seguito si svuota la vescica e si eseguono numerosi lavaggi della stessa utilizzando soluzione salina sterile. Nella fase successiva, si rimuove il catetere, per posizionarne un altro questa volta nell'uretra prostatica. Infine si massaggia vigorosamente la prostata per via trans rettale e contemporaneamente s'introducono 10 ml di soluzione salina sterile nel catetere. Infine, si aspira il materiale prodotto e si raccoglie all'interno di una provetta sterile

(Smith, 2008). Il brush prostatico viene, invece, utilizzato per ridurre le contaminazioni batteriche del fluido prostatico da parte dell'uretra e della vescica e per ottenere campioni citologici diagnostici (Francey, 2010). La tecnica consiste, innanzitutto, nel porre un catetere vescicale sterile, svuotare la vescica e lavare più volte con soluzione salina la vescica. In un secondo momento, si applica nell'uretra prostatica il brush, si stimola anche in questo caso la prostata per via trans rettale e contemporaneamente si muove avanti ed indietro il catetere con il brush applicato. Infine, si retrae il catetere e si colleziona il campione in una provetta sterile (Francey, 2010).

In prima battuta può essere molto utile eseguire l'esame dell'eiaculato, poiché la prostata produce più del 90% del liquido emesso e, quindi, la sua analisi permette spesso di evidenziare delle anomalie (Francey, 2010; Smith, 2008; Dorfman & Barsanti, 1998). Dopo stimolazione manuale, è possibile individuare tre frazioni dell'eiaculato:

- Frazione pre-spermatICA, prodotta dall'uretra e dalla prostata, è in genere chiara e generalmente non supera i 2 ml;
- Frazione spermatICA, contenente gli spermatozoi, è solitamente lattescente e raramente eccede i 3-4 ml;
- Frazione prostatica è molto abbondante (15 ml), chiara ed essendo quella di esclusiva produzione della ghiandola, è quella utilizzata per l'esame batteriologico e citologico (Francey, 2010; Smith, 2008; Dorfman & Barsanti, 1998).

Dall'esame dell'eiaculato, è opportuno, innanzitutto valutare la qualità del seme, che può deteriorarsi notevolmente in corso ad esempio di prostatiti acute e/o croniche. L'entità delle alterazioni, però, dipende dall'agente eziologico e dalla durata delle infezioni (Paclikova, Kohout, & Vlasin, 2006). Infatti, si è notato che in corso d'infezioni sperimentali con *E. Coli* le alterazioni di concentrazione, motilità e morfologia degli spermatozoi comparivano dopo 5 settimane (Barsanti & D.R., 1986). All'esame citologico dell'eiaculato, è possibile mettere in evidenza, frequentemente, la presenza di una notevole quantità di eritrociti, in caso di emorragia acuta, leucociti, macrofagi e batteri, in caso di processi infiammatori/infettivi, e cellule epiteliali con caratteri di atipia (anisocitosi, anisocariosi), in caso di carcinomi prostatici (Francey, 2010; Smith, 2008; Dorfman & Barsanti, 1998). In uno studio, si riporta che l'80% dei casi che mostravano alterazioni di tipo infiammatorio all'esame del liquido seminale, le presentavano anche a livello istologico (Barsanti & D.R., 1986). L'esame batteriologico del liquido prostatico, invece, deve essere interpretato con attenzione, poiché vi è la presenza di una normale flora batterica nel tratto urinario distale (Smith, 2008). Per tale motivo viene considerato patologico se è presente un elevato numero di Gram-negativi e/o Gram-positivi ($> 100.000/\text{ml}$), associati ad un elevato numero di leucociti (Smith, 2008). Se sono presenti degli ascessi, il liquido prostatico può essere purulento e/o emorragico e rilevare la presenza di batteri sia aerobi sia anaerobi. Infine, in corso di

metaplasia squamosa, all'esame citologico dell'eiaculato possono evidenziarsi tappeti di cellule epiteliali, privi di segni di malignità.

Si possono, quindi, riassumere i rilievi di laboratorio in corso di patologie prostatiche nella seguente tabella (tab.2):

	Leucocitosi	Ematuria	Piuria	Batteriuria	Fluido prostatico emorragico	Fluido prostatico purulento	Batteri nel fluido prostatico
Iperplasia/Metaplasia	-	+	-	-	+	-	-
Prostatite acuta	+	+	+	+	-	-	-
Prostatite cronica	-	+	+	+	-	+	+
Ascesso	+	+	+	+	-	+	+
Cisti	-	-	-	-	-	-	-
Neoplasia	-	+	+	-	+	+	-

TABELLA 2: RILIEVI LABORATORISTICI IN CORSO DI PATOLOGIA PROSTATICA



FIGURA 19: ISPEZIONE DIGITO-RETTALE ASSOCIATA A PALPAZIONE DELL'ADDOME CAUDALE.

1.4.2 Esame radiografico e Cistouretrografia

Ad oggi, è assodato in letteratura che l'esame radiografico dell'addome in bianco e/o con l'utilizzo di mezzo di contrasto è la prima modalità d'imaging da utilizzare per accertare la sua localizzazione, il suo rapporto con le strutture adiacenti, le sue dimensioni, i suoi margini e l'eventuale coinvolgimento delle strutture ossee (Hayward, 2006; Feeney, Johnston, & Klausner, 1987). Per visualizzare la ghiandola prostatica in modo ottimale, è richiesto uno studio radiografico dell'addome caudale, centrato cranialmente di 1-2 cm rispetto all'articolazione dell'anca, utilizzando una tecnica a bassi kV per rendere al massimo il contrasto tra i tessuti molli (Costello, 2009). Nella proiezione L-L, per avere una corretta visualizzazione della prostata, l'animale deve essere posto in decubito laterale destro con il bacino perpendicolare al tavolo ed allineato in modo da avere le ali dell'ileo sovrapposte l'una all'altra. La proiezione ventro-dorsale viene normalmente eseguita con l'animale di decubito dorsale, alloggiato all'interno di una culla di materiale radiotrasparente, per facilitarne il posizionamento, e gli arti estesi. Radiograficamente, quindi, si avrà il bacino parallelo al tavolo e perfettamente simmetrico ed i femori paralleli tra loro ed al tavolo (Lattimer & Essman, 2007). Tra le due proiezioni (L-L e V-D), gli autori concordano che la L-L fornisca maggiori informazioni, poiché permette una visualizzazione più rapida e precisa del margine craniale, riducendo le sovrapposizioni tra le diverse strutture anatomiche (Debiak & Balicki, 2009; Costello, 2009; Kevin & McAllister, 2011) (fig.20). Occorre,

però, precisare che la sua chiara visualizzazione nella proiezione L-L dipende dalla presenza di una modica quantità di grasso tra il margine craniale della prostata, dal grado di replezione della vescica urinaria, dallo spessore della parete della cavità addominale, dall'età, dalla maturità sessuale e che la valutazione del margine posteriore è resa impossibile dalla presenza del bacino (Lattimer & Essman, 2007). Infatti, nei cani giovani o castrati, la prostata normalmente non si visualizza, poiché si presenta di piccole dimensioni e spesso si trova all'interno del canale pelvico (Paclikova, Kohout, & Vlasin, 2006). Per questo motivo, radiograficamente, non si possono effettuare misurazioni attendibili dell'organo, ma è ritenuto universalmente riconosciuto che presenta dimensioni normali se non supera del 70% la distanza tra il pube ed il promontorio sacrale, mentre si ha prostatomegalia se supera del 90% la distanza sopracitata (Feeney, Johnston, & Klausner, 1987; Hayward, 2006). Fisiologicamente, la prostata si presenta omogenea con la radiopacità tipica dei tessuti molli, con margini netti e regolari (Paclikova, Kohout, & Vlasin, 2006). Nei casi in cui, però, la prostata subisca alterazioni patologiche, i segni radiografici più eclatanti sono quelli riguardanti le modificazioni delle strutture adiacenti, principalmente vescica e colon, con i quali l'organo presenta intime relazioni (Lattimer & Essman, 2007). Infatti, la vescica è spesso dislocata cranialmente lungo la parete addominale se vi è un aumento uniforme delle dimensioni prostatiche, come nel caso dell'IPB oppure dorsalmente se vi è una prostatomegalia asimmetrica, come spesso accade nel caso di cisti o ascessi (Lattimer &

Essman, 2007). Se la prostatomegalia è severa, come nel caso di cisti prostatiche o paraprostatiche voluminose, si assiste alla scomparsa del triangolo di grasso menzionato ed un dislocamento in senso craniale non solo della vescica, ma anche degli altri organi addominali (Lattimer & Essman, 2007). Inoltre, nei casi più gravi, la compressione sull'uretra determina ritenzione urinaria con aumento considerevole delle dimensioni vescicali (Lattimer & Essman, 2007). Per quanto riguarda il colon, si possono evidenziare il suo dislocamento in senso dorsale ed il suo restringimento associato a presenza di ritenzione fecale nei tratti più prossimali, soprattutto se l'aumento di volume della ghiandola ne permette ancora il contenimento all'interno della pelvi (Lattimer & Essman, 2007). Infatti, Debiak et al. hanno notato che nei casi di prostatomegalia grave, la prostata si disloca cranialmente, fuoriuscendo dal canale pelvico e determinando una minor compressione sul colon-retto (Debiak & Balicki, 2009). Le altre alterazioni radiografiche riscontrabili in corso di patologia prostatica riguardano le modificazioni dei margini e le variazioni di radiopacità dell'organo (Lattimer & Essman, 2007). Infatti, in presenza di emaciazione, cachessia, traumi pelvici, versamento addominale o peritoniti, i margini prostatici e l'intera ghiandola risultano mal definiti, permettendo al clinico di ipotizzare la presenza di patologie acute o aggressive, come neoplasie o prostatiti, mentre se, radiograficamente, i margini sono lisci e regolari, la patologia molto probabilmente sarà benigna o lentamente progressiva, come nel caso d'iperplasia prostatica benigna o delle prostatiti croniche o lievi (Lattimer & Essman, 2007). Per

quanto riguarda le modificazioni di radiopacità, qualsiasi cambiamento indica una patologia cronica o aggressiva (Lattimer & Essman, 2007). In letteratura, si riporta che nel 73% dei casi, in cui è possibile radiograficamente evidenziare delle mineralizzazioni del parenchima, si tratta di neoplasie prostatiche, mentre nei restanti casi si tratta di prostatiti croniche o ascessi (Bradbury, Westropp, & Pollard, 2009). Anche la capsula delle cisti paraprostatiche può essere mineralizzata, dando alla lesione un tipico aspetto a guscio d'uovo (Renfrew, Barrett, & K.J., 2008; Kevin & McAllister, 2011). La presenza di aree meno radiopache può essere segno di presenza di gas all'interno della ghiandola, come si ha in corso di prostatiti batteriche, producenti gas (ad es. coliformi o clostridi) o a causa di cistogrammi con doppio mezzo di contrasto o negative. Infine, per completare l'esame radiografico, occorre sempre analizzare il tratto vertebrale lombare e lo spazio sottolombare (Francey, 2010). A questo livello, infatti, si evidenziano frequentemente reazione periostale a palizzata o liscia del margine ventrale delle vertebre lombari e lesioni occupanti spazio dello spazio sottolombare, entrambi segni di possibile presenza metastatica (Francey, 2010). L'esame radiografico può in alcuni casi essere completato dall'uso di mezzi di contrasto. In letteratura, si riporta che la procedura contrastografica più utilizzata, perché in grado di fornire ulteriori informazioni sulla ghiandola prostatica, è l'uretrografia con mezzo di contrasto positivo (Lattimer & Essman, 2007). Per l'esecuzione di tale tecnica, si richiede di svuotare il colon ed il retto dalle feci, utilizzando un clistere a base di bifosfato o fosfato di sodio, di sedare o anestetizzare il

paziente. Successivamente si eseguono le radiografie in bianco dell'addome nelle due proiezioni, in modo da ottimizzare i dati e valutare lo svuotamento del colon. Nella fase successiva si applica un catetere uretrale (meglio un Foley), è svuotata la vescica e, in seguito, il catetere viene retratto fino ad essere collocato nell'uretra peniena. L'uretra viene, poi, chiusa con delle pinze e s'inietta un mezzo di contrasto idro-solubile a base iodica alla concentrazione di 120-400 mg I/ml. Questa procedura permette una valutazione dell'uretra in toto e della sua posizione in relazione alla prostata (Lattimer & Essman, 2007). Infatti, un andamento tortuoso o asimmetrico dell'uretra può indicare che l'aumento di volume della ghiandola sia non uniforme o che sia estrinseco alla ghiandola stessa (Lattimer & Essman, 2007). Inoltre, un difetto di riempimento o un restringimento dell'uretra prostatica permette di sospettare l'invasione da parte di una neoplasia del canale o una stenosi creata dalla compressione e/o dall'infiammazione (Lattimer & Essman, 2007). L'uretrografia, ancora, chiarisce meglio la posizione della vescica nei casi in cui altre strutture patologiche possano interpersi tra essa e la prostata, come accade nel caso dei testicoli ritenuti aumentati di volume, delle cisti paraprostatiche e delle neoplasie del peritoneo (Lattimer & Essman, 2007). Infine, con l'uretrografia si può evidenziare lo stravasamento del mezzo di contrasto all'interno di formazioni cistiche o neoplastiche, comunicanti con l'uretra (Costello, 2009). Sebbene, lo studio radiografico permetta di fornire tutte le informazioni che fino ad ora abbiamo descritto, sia di rapida esecuzione ed a portata anche dei veterinari di base, presenta

purtroppo numerosi limiti. Innanzitutto, numerose patologie prostatiche, quali ad esempio neoplasie o prostatiti croniche, in alcuni casi non determinano né un aumento di volume dell'organo, né una sua modificazione di radiopacità. Inoltre, la radiografia, non permette spesso nei casi di prostatomegalia di distinguere tra un'iperplasia prostatica, una prostatite acuta o una neoplasia, poiché non fornisce alcuna informazione circa la struttura parenchimale dell'organo (fig.20 e 21). Per tali ragioni, altre tecniche di diagnostica per immagini sono utilizzate di routine per ampliare le informazioni ed arrivare, infine, ad una diagnosi. Tra queste un ruolo fondamentale lo riveste l'ultrasonografia.

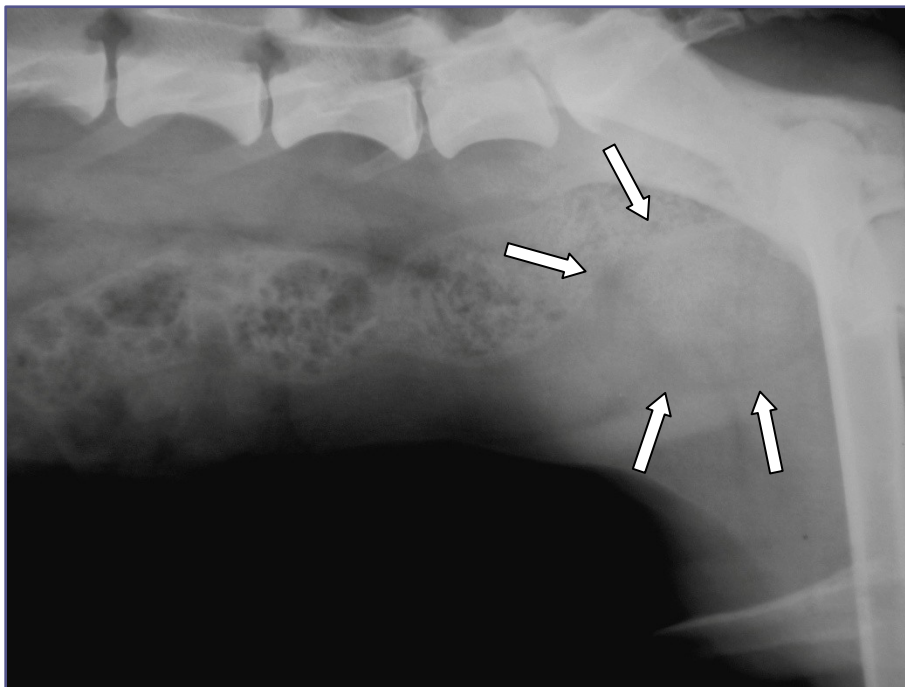


FIGURA 20: RADIOGRAFIA DELL'ADDOME CAUDALE DI UN CANE. È DA NOTARE L'AUMENTO DI VOLUME DELLA GHIANDOLA E LA DISLOCAZIONE IN SENSO CRANIALE DELLA VESCICA.



FIGURA 21: IMMAGINE ECOGRAFICA IN SEZIONE TRASVERSALE DELLA PROSTATA DELLO STESSO CANE. SONO DA NOTARE LE MAGGIORI INFORMAZIONI FORNITE DALL'ULTRASONOGRAFIA RISPETTO ALLA RADIOGRAFIA.

1.4.3 Ultrasonografia ed Ultrasonografia con Color-Doppler

L'aspetto ultrasonografico della ghiandola prostatica permette di fornire informazioni circa la forma, le dimensioni, la struttura lobare e l'ecotessitura del parenchima ghiandolare (Debiak & Balicki, 2009). Permette, inoltre, di valutare l'uretra prostatica, la capsula della ghiandola ed i tessuti adiacenti (Debiak & Balicki, 2009). Oltre a ciò, l'ecografia è una tecnica molto più accurata rispetto all'esame radiografico nell'identificare la presenza di versamento peritoneale e/o riduzione del grasso periprostatico e di identificare lesioni intraparenchimali, quali cisti, ascessi, ematomi (Paclikova, Kohout, & Vlasin, 2006). Ancora, questo tipo di esame si è dimostrato estremamente utile per guidare l'operatore nei prelievi citologici, biotici e/o nell'aspirazione di ascessi o cisti (Francey, 2010; Boland, Hardie, Gregory, & Lamb, 2003). Infine, l'ecografia è un esame poco invasivo, sicuro, di facile esecuzione e reperibilità, ripetibile e poco costoso (Ruel, Barthez, Mailles, & Begon, 1998; Davidson & Baker, 2009). La tecnica ultrasonografica più diffusamente utilizzata è l'ecografia trans-addominale (TAUS), eseguita in decubito dorsale o dorso-laterale destro, dopo tosatura dell'addome ed applicazione di gel ecografico (Debiak & Balicki, 2009). In casi particolari, è utile eseguire la TAUS anche in stazione quadrupedale, poiché se la vescica è moderatamente repleta, con questa posizione scivola in addome, portandosi dietro la prostata, permettendo, quindi, una sua più completa visualizzazione (Costello,

2009). Esiste, però, un'altra tecnica ecografica utilizzata per la valutazione della prostata, chiamata ecografia trans-rettale (TRUS), la quale viene eseguita in decubito laterale (Hecht, 2008). Quest'ultima tecnica è impiegata diffusamente ed abitualmente in medicina umana, ove è stata introdotta nel 1970, mentre in medicina veterinaria presenta tutto'ora applicazioni limitate (Hecht, 2008). Uno studio comparativo tra le due tecniche ha evidenziato, però, che la TRUS è la tecnica più adatta a visualizzare quella porzione di ghiandola localizzata all'interno della cavità pelvica e che associata alla TAUS permette di ottenere informazioni più complete circa l'ecotessitura ghiandolare (Debiak & Balicki, 2009). Si è notato, infatti, che nel 66,6% dei pazienti, che non presentano prostatomegalia, il margine prostatico caudale non viene visualizzato con l'ecografia trans addominale ed uno studio riporta la notevole difficoltà di diagnosticare cisti paraprostatiche localizzate caudalmente alla ghiandola prostatica (Zohil & Castellano, 1995). Inoltre, tale tecnica è frequentemente impiegata per ottenere materiale bioptico con approccio perirettale (Francey, 2010). Per eseguire questo tipo di esame, si preferisce sedare l'animale, lo si pone in decubito laterale o sternale e s'introduce la sonda all'interno del retto, protetta da una guaina in lattice riempita di gel (Debiak & Balicki, 2009). L'applicazione limitata della TRUS in medicina veterinaria è da imputarsi principalmente alle difficoltà tecniche, causate dalla mancata collaborazione della maggior parte dei pazienti e dalla necessità, quindi, di una loro sedazione (Debiak & Balicki, 2009). A prescindere dalla tecnica usata, può essere sufficiente una sonda da

5 MHz per visualizzare lesioni prostatiche di grosse dimensioni come ascessi o cisti paraprostatiche, ma spesso è meglio utilizzare sonde a più alta frequenza (7,5 MHz-10 MHz), per essere in grado di visualizzare lesioni di piccole dimensioni e lievi alterazioni dell'ecostruttura (Hecht, 2008). Le tipologie di sonde, ad oggi, più utilizzate sono le convex, le microconvex e le lineari, poiché, grazie alla loro maneggevolezza ed alla loro adattabilità alla regione anatomica da investigare, forniscono maggiori informazioni e danno meno artefatti nelle porzioni periferiche (Mattoon & Nyland, 2002). Inoltre, occorre porre il fuoco in modo che la ghiandola ne sia compresa in esso, in modo da aumentare il potere risolutivo dello strumento (Mattoon & Nyland, 2002). L'esame ecografico per via trans-addominale si esegue, previa tricotomia ed applicazione di gel ecografico, appoggiando la sonda in posizione mediana e paramediana prepubica, lateralmente al pene, ottenendo, così sia scansioni longitudinali che trasversali dell'organo (Mattoon & Nyland, 2002; Kevin & McAllister, 2011) (fig.22). Per facilitare l'individuazione dell'organo, si visualizza dapprima la vescica, la quale funge da punto di repere e da ottimo mezzo di contrasto, poiché l'urina risulta perfettamente anecogena, ed in seguito ci si sposta caudalmente (Hecht, 2008). In casi particolari, nei quali la vescica fosse vuota, si riporta in letteratura la possibilità di riempire con soluzione salina la vescica, previa cateterizzazione (Kevin & McAllister, 2011). Tale tecnica, però, presenta il limite di produrre degli artefatti causati da piccole bollicine d'aria che possono entrare insieme alla soluzione (Feeney, Johnston, Klausner, Perman, Leininger,

& Tomlinson, 1987). Inoltre, nei casi nei quali la prostata sia completamente contenuta nel canale pelvico, è di estrema utilità farsi aiutare da un collaboratore che, per via transrettale, spinga l'organo cranialmente (Hecht, 2008). L'esame ecografico della prostata va, poi, sempre completato dallo studio dei testicoli, poiché è opinione diffusa ed assodata che in molti casi le affezioni prostatiche possano essere associate a patologie testicolari (Davidson & Baker, 2009) (fig.23). L'esame dei testicoli si esegue, utilizzando un trasduttore lineare a frequenza superiore ai 7,5 MHz con o senza stand-off, previa tricotomia dello scroto ed applicazione di gel ecografico. Anche i testicoli, poi, verranno scansionati sia longitudinalmente che trasversalmente (Davidson & Baker, 2009). La normale struttura testicolare è omogenea, con ecogenicità simile a quella della milza, al centro è possibile visualizzare il mediastino testicolare come una sottile linea iperecogena (Davidson & Baker, 2009). Inoltre, è di estrema utilità valutare ecograficamente anche i linfonodi lombo-aortici e gli iliaci mediali, poiché, drenando la linfa proveniente dalla prostata, possono essere coinvolti nei processi patologici riguardanti la ghiandola (Paclikova, Kohout, & Vlasin, 2006). Infatti, è noto che in corso di prostatiti acute, i linfonodi, spesso, si presentino reattivi, cioè aumentati di volume, ellittici e ipoecogeni (Paclikova, Kohout, & Vlasin, 2006).

L'esame ecografico è finalizzato, quindi, alla valutazione delle dimensioni, della forma, della superficie e delle caratteristiche parenchimali. Innanzitutto, per la valutazione delle dimensioni, occorre ottenere misurazioni di lunghezza, altezza e larghezza, le quali

forniscono la dimensione volumetrica dell'organo stesso (Hecht, 2008; Atalan, Holt, Barr, & Brown, 1999). Quest'ultimo dato risulta particolarmente importante da determinare per poter, successivamente individuare quei casi di iperplasia prostatica, ed è per questo motivo che alcuni ricercatori si sono impegnati nel pubblicare i valori determinati (Atalan, Holt, & Barr, 1999; Ruel, Barthez, Mailles, & Begon, 1998; Kamolpatana, Johnston, & Johnston, 2000). La prima osservazione riportata è che esiste una significativa correlazione tra il peso e l'età dell'animale con la lunghezza (L), la larghezza (W), la profondità (DL o DT) ed il volume. Gli stessi autori, inoltre, hanno elaborato formule in grado di correlare tra loro tali dati (tab.3) (Atalan, Holt, & Barr, 1999; Ruel, Barthez, Mailles, & Begon, 1998). I valori riportati sono validi per cani interi e sessualmente maturi, mentre nei cani castrati, la ghiandola si presenta di dimensioni ridotte, ipoecoica, omogenea e spesso non è possibile distinguere i due lobi (Hecht, 2008; Atalan, Holt, Barr, & Brown, 1999). Per quanto riguarda la forma, come per le dimensioni, varia notevolmente a seconda dell'età del cane ed al suo stato riproduttivo. Nel cane prepubere o castrato, presenterà una forma rotondeggiante, mentre nei cani sessualmente maturi la forma più ovoidale per tornare rotondeggiante, ma di dimensioni maggiori nell'età avanzata (Davidson & Baker, 2009). Più in particolare nei cani sessualmente maturi, in sezione trasversale, la ghiandola si presenta semi-ovoidale, lievemente appiattita dorsalmente, a causa del contatto con il retto, e più rotondeggiante ventralmente (Costello, 2009). E' possibile riconoscere i due lobi

prostatici simmetrici, separati al centro da un'area ipoecoica (uretra), che spesso produce un'ombreggiatura distale che non va confusa con una lesione (Lattimer & Essman, 2007). In questa scansione, inoltre, è possibile individuare le incisive ventrali e dorsali (Matoon & Nyland, 2002). In scansione longitudinale, invece, la prostata si presenta ovoidale con al centro una linea ipoecoica di spessore variabile (uretra), che decorre in modo obliquo attraverso la ghiandola (Costello, 2009). I margini prostatici si presentano spesso lisci, regolari ed iperecogeni rispetto al parenchima (Costello, 2009).

Per quanto riguarda l'ecogenicità, anch'essa è fortemente dipendente dall'età e dalla condizione fisiopatologica del soggetto in esame. Nei cani prepuberi e castrati, la ghiandola prostatica si presenta più ecogena di quella di cani sessualmente maturi, poiché aumenta il tessuto periduttale (iperecogeno) a scapito di quello ghiandolare (ipoecogeno) (Matoon & Nyland, 2002). Nel cane giovane ed adulto, la ghiandola presenta ecogenicità uniforme e molto simile alla milza ed al grasso circostante, sebbene si distingua da quest'ultimo per ecotessitura (Hecht, 2008). La prostata, infatti, ne presenta un'omogenea da media a fine, mentre il grasso circostante l'ha grossolana (Hecht, 2008). In scansione trasversale, è spesso individuabile un pattern iperecogeno, chiamato a "farfalla", che corrisponde alla presenza del tessuto duttale, il quale ha più tessuto connettivo rispetto al tessuto ghiandolare (Davidson & Baker, 2009). Infine, per quanto riguarda l'aspetto ecografico normale della prostata, occorre ricordare che molto raramente è possibile osservare delle linee ipoecogene, che decorrono obliquamente

attraverso la parte dorsale della prostata e che corrispondono ai dotti deferenti (Costello, 2009).

In corso di patologia prostatica, possiamo suddividere le alterazioni ecografiche in 4 grandi categorie, che possono associarsi in vario modo,:

- Aumento di volume dell'organo;
- Diminuzione di volume dell'organo fino ad arrivare all'atrofia;
- Aumento di ecogenicità sia focale che diffuso (pattern associato spesso a infiammazioni croniche o a neoplasia);
- Diminuzione di ecogenicità fino ad arrivare a lesioni anecogene focali associate a rinforzo distale (pattern associato alla presenza di cisti, ascessi o granulomi) (Costello, 2009; Hecht, 2008; Davidson & Baker, 2009).

Inoltre, ecograficamente è possibile rilevare la presenza di mineralizzazioni, il cui significato deve essere correlato all'età dell'animale, alla presenza o meno dei testicoli ed alle altre lesioni del parenchima prostatico (Bradbury, Westropp, & Pollard, 2009).

Bradbury et al., infatti, hanno dimostrato nel loro studio che la presenza di mineralizzazioni in prostate di cani castrati avesse un valore di specificità pari al 100% nell'indicare la presenza di neoplasia prostatica (Bradbury, Westropp, & Pollard, 2009).

Mentre, nei cani interi sessualmente maturi, la presenza di mineralizzazioni poteva indicare l'esistenza sia di una patologia neoplastica che non neoplastica (Bradbury,

Westropp, & Pollard, 2009). Gli stessi autori indicavano in questo caso valori di specificità pari al 77% (Bradbury, Westropp, & Pollard, 2009). Al di là, però, dei caratteri generali è sicuramente di estremo ausilio definire le alterazioni ultrasonografiche in corso delle più frequenti patologie prostatiche. Innanzitutto, in presenza d'iperplasia prostatica benigna, la ghiandola si presenterà aumentata di volume con ecogenicità da normale ad aumentata (Kevin & McAllister, 2011). Nella scansione trasversale, i due lobi si presentano generalmente simmetrici, anche se in alcuni casi possono essere lievemente asimmetrici (Kevin & McAllister, 2011). Le cisti parenchimali sono comuni e si manifestano come aree rotondeggianti di forma irregolare a contenuto anecogeno (Hecht, 2008). In corso, invece, di prostatiti acute o croniche, la ghiandola si presenta da normale ad aumentata, con ecogenicità variabile da normale ad eterogenea. Sebbene i cambiamenti in ecogenicità ed in ecotessitura tendano ad essere più severi di quelli presenti negli animali con iperplasia prostatica benigna, la differenziazione ecografica di queste due condizioni morbose non è spesso possibile, anche perché spesso i processi infiammatori complicano una preesistente condizione d'iperplasia. In molti casi di prostatite acuta, è possibile evidenziare la presenza di versamento perighiandolare anecogeno o un aumento dell'ecogenicità del grasso adiacente (Hecht, 2008). Negli animali con prostatite cronica, inoltre, sono evidenziabili, come già accennato, delle mineralizzazioni distrofiche (Kevin & McAllister, 2011). L'aspetto ultrasonografico degli ascessi, invece, è caratterizzato dalla presenza di cavità

a parete sottile con all'interno l'accumulo di fluido corpuscolato. Inoltre, spesso sono evidenziabili piccole bolle di gas, causate dalla presenza di batteri anaerobi, e setti di vario spessore (Hecht, 2008). Le cisti paraprostatiche presentano una parete a spessore variabile ed un contenuto da anecogeno ad ecogeno. Possono raggiungere dimensioni ragguardevoli, essere presenti dei setti all'interno e la parete può presentare delle mineralizzazioni. A volte, le loro dimensioni sono tali da rendere difficile la distinzione tra vescica e cisti ed è proprio in questi casi che si rendono utili la cateterizzazione della vescica ed il suo svuotamento (Hecht, 2008). Infine, per quanto riguarda le neoplasie, il loro aspetto è estremamente variabile (Kevin & McAllister, 2011). Nella maggior parte dei casi, si presenta un aumento di volume irregolare, con ecotessitura da ipoecogena ad eterogenea. In scansione trasversale, i lobi prostatici sono asimmetrici e frequentemente sono presenti mineralizzazioni del parenchima (Kevin & McAllister, 2011). Inoltre, spesso vi è l'invasione dell'uretra con conseguente ostruzione e della vescica con aumento dello spessore di parete soprattutto a livello del trigono. In casi eccezionali, tale fenomeno assume una gravità tale da ostruire gli ureteri e causare idronefrosi. In corso di neoplasia, frequentemente saranno interessati i linfonodi iliaci e lombo-aortici, i quali si presenteranno aumentati di volume, irregolari ed ipoecogeni e il grasso perigliandolare, che si presenterà iperecogeno (Hecht, 2008).

Nonostante, quindi, l'ultrasonografia sia sicuramente una tecnica in grado di fornire numerose informazioni circa la struttura dell'organo, sia la tecnica più sensibile

nell'individuare alterazioni anatomiche e nel rilevare la presenza di cisti prostatiche, paraprostatiche e ascessi, essa presenta a tutt'oggi il limite di discernere con difficoltà tra lesioni non neoplastiche e lesioni neoplastiche (Costello, 2009; Hecht, 2008; Davidson & Baker, 2009). Ed è per tale ragione che i ricercatori concentrano le loro attenzioni sullo sviluppo di nuove tecniche di ultrasonografia, in grado di fornire maggiori informazioni. Tra queste, una tecnica utile e poco invasiva è l'utilizzo del color Doppler e del Doppler pulsato (Gunzel-Apel, Mohrke, & Poulsen Nautrup, 2001). Tale metodo, infatti, è in grado di dimostrare e misurare il flusso ematico all'interno delle arterie prostatiche sia nella sua porzione laterale, cioè esterna al parenchima, sia nella sua porzione subcapsulare (Gunzel-Apel, Mohrke, & Poulsen Nautrup, 2001). Fisiologicamente, nelle porzioni extraparenchimali, il flusso ematico si presenta ad alta resistenza e bifasico, mentre nelle porzioni subcapsulari il flusso è monofasico ed a bassa resistenza (Gunzel-Apel, Mohrke, & Poulsen Nautrup, 2001). Si è, inoltre, dimostrato che nel 50% dei casi, in cui vi sia iperplasia prostatica, il color Doppler è in grado di rilevare un aumento del flusso sanguigno (Gunzel-Apel, Mohrke, & Poulsen Nautrup, 2001). Nonostante tali risultati siano sicuramente utili, gli stessi autori ritengono ancora insufficienti i dati raccolti e sostengono la necessità di nuovi lavori per poter standardizzare la metodica (Gunzel-Apel, Mohrke, & Poulsen Nautrup, 2001).

	Ruel et al 1998	Atalan et al. 1999
Lunghezza (cm)	1,7-6,9	1,8-5,0
Altezza (in scansione trasversale) (cm)	1,3-4,7	1,4-3,6
Larghezza (cm)	1,8-6,9	1,4-4,3
Volume (cm ³)	2,3-80,0	8,1-28,2
Correlazione tra la lunghezza, l'età ed il peso	$L = (0,055 \times \text{peso}) + (0,143 \times \text{età}) + 3,31$	
Correlazione tra l'altezza, l'età ed il peso	$H = (0,044 \times \text{peso}) + (0,083 \times \text{età}) + 2,25$	
Correlazione tra la larghezza, l'età ed il peso	$W = (0,047 \times \text{peso}) + 0,089 \times \text{età} + 3,45$	
Correlazione tra il volume, l'età ed il peso	$V = (0,867 \times \text{peso}) + (1,885 \times \text{età}) + 15,88$	

TABELLA 3: DIMENSIONI PROSTATICHE IN CANI INTERI SANI E LORO CORRELAZIONI AL PESO ED ALL'ETÀ

A-



B-



FIGURA 22: A- SCANSIONE LONGITUDINALE DELLA GHIANDOLA PROSTATICA NORMALE; B- SCANSIONE TRASVERSALE DELLA GHIANDOLA PROSTATICA NORMALE

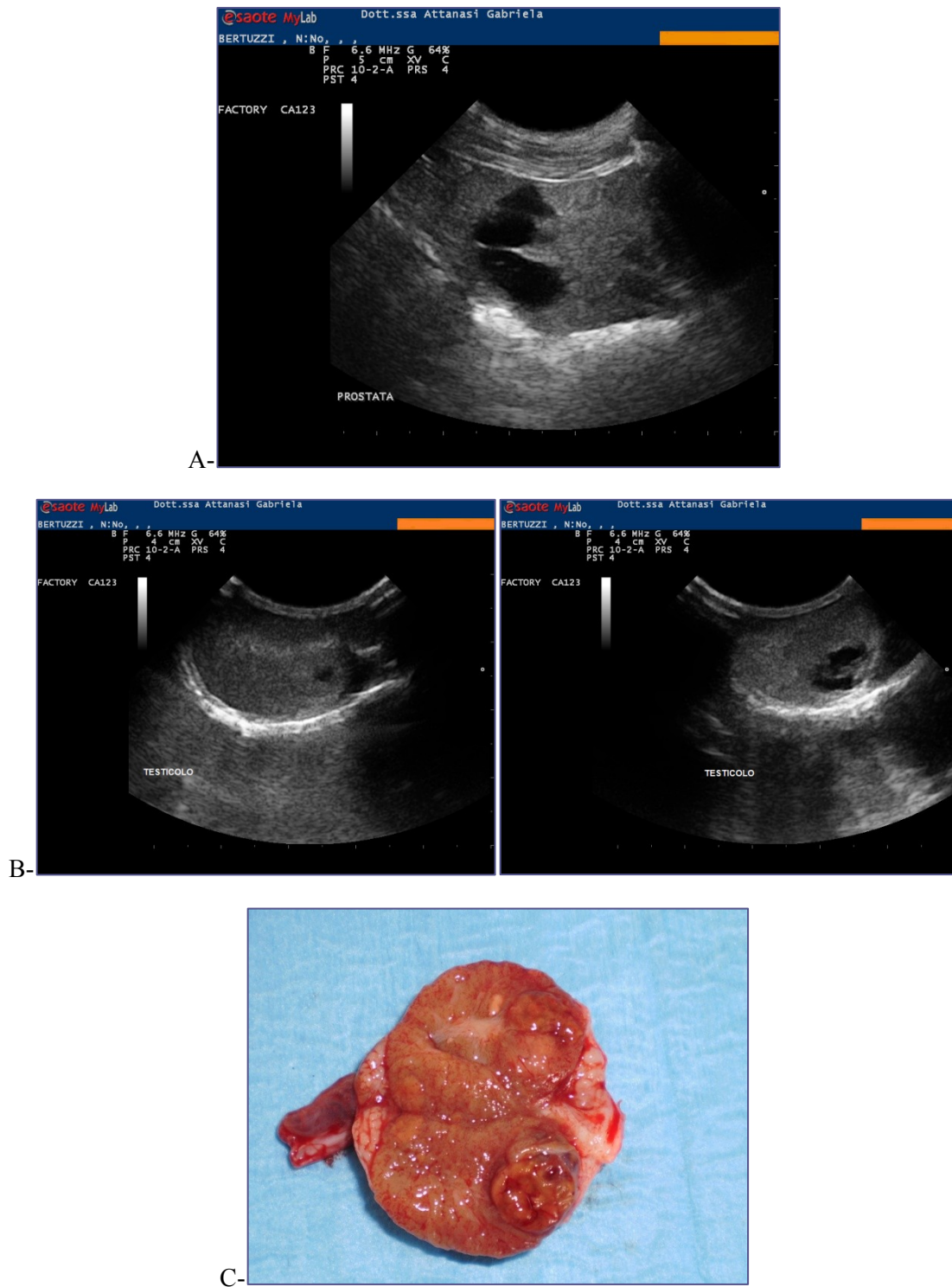


FIGURA 23: A- PROSTATOMEGALIA ASSOCIATA A CISTI PARENCHIMALE CON MARGINI IRREGOLARI E MAL DEFINITI E CONTENUTO ANECOGENO. DIAGNOSI ISTOLOGICA: IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA. B- LESIONE TESTICOLARE A MARGINI MALDEFINITI E CONTENUTO IPOECOGENO DELLO STASSO CANE. DIAGNOSI ISTOLOGICA: TUMORE DELLE CELLULE DI LEYDING (CELLULE INTERSTIZIALI). C- ASPETTO MACROSCOPICO DEL TESTICOLO.

1.4.4 Esame citologico e bioptico

Per quanto riguarda l'aspirazione con ago-sottile, si utilizza, nella maggior parte dei casi sia per campionare liquido, presente all'interno di cisti e/o ascessi, sia per campionare il tessuto parenchimale, per le valutazioni citologiche. La principale controindicazione per l'aspirazione è rappresentata dalla possibilità di disseminare batteri o cellule neoplastiche lungo il tragitto, provocando peritoniti, sepsi o metastasi locali, anche se uno studio condotto su 13 cani, nei quali gli ascessi e le cisti venivano drenate come primo trattamento terapeutico, tale complicazione non si è mai presentata (Smith, 2008; Boland, Hardie, Gregory, & Lamb, 2003). L'aspirazione con ago-sottile può essere eseguita per via trans addominale con guida ecografica (fig.24), con il paziente sedato ed in decubito laterale o dorsale, oppure per via peri-rettale alla cieca (fig.25) (Smith, 2008). Infine, ancora oggi, l'esame gold standard per diagnosticare le patologie prostatiche è considerato la valutazione istologica di biopsie (Francey, 2010; Smith, 2008; Dorfman & Barsanti, 1998). Infatti, la biopsia è consigliata in tutti quei casi, nei quali le tecniche diagnostiche meno invasive non hanno dato esito definitivo oppure in quei casi in cui non vi è stata risposta al trattamento terapeutico (Francey, 2010; Smith, 2008; Dorfman & Barsanti, 1998). In uno studio di Kustriz, si riporta che la biopsia permette di formulare una diagnosi nel 66% dei casi, mentre l'ago-aspirato nel 55% dei pazienti (Smith, 2008). I campioni bioptici possono essere ottenuti per via percutanea, trans addominale eco guidata (fig.26) o perirettale, oppure chirurgicamente per via

laparotomica (Smith, 2008). Le complicazioni più comuni, che possono presentarsi a seguito di tale procedura, sono l'ematuria, secondaria ad un danno uretrale o ad emorragia parenchimale, la peritonite, secondaria alla contaminazione batterica, oppure la disseminazione di cellule neoplastiche lungo il tragitto dello strumento (Smith, 2008).

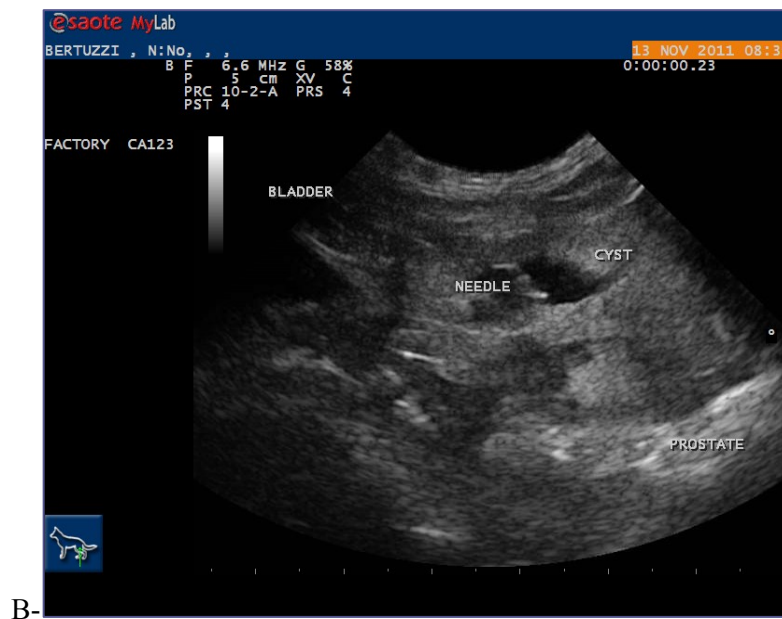


FIGURA 24: TECNICA DI ASPIRAZIONE CON AGO-SOTTILE DELLA GHIANDOLA PROSTATICA PER VIA TRANS-ADDOMINALE ED ECO-GUIDATA.

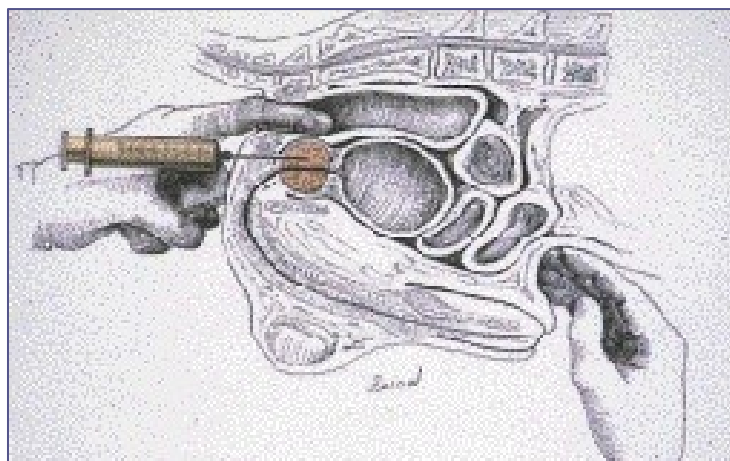


FIGURA 25: TECNICA DI ASPIRAZIONE CON AGO-SOTTILE DELLA GHIANDOLA PROSTATICA PER VIA PERIRETTALE.

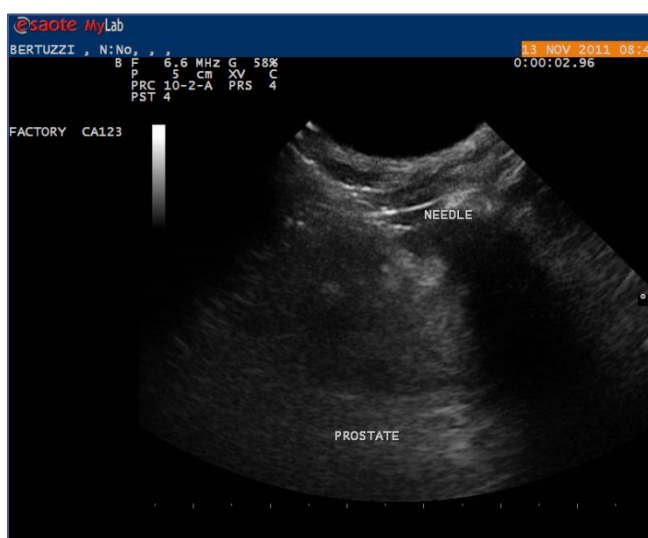


FIGURA 26: TECNICA PER L'ESECUZIONE DI BIOPSIA CON TRU-CUT, PER VIA TRANS-ADDOMINALE ED ECOGUIDATA.

1.5 Stato dell'arte del mezzo di contrasto ecografico in medicina veterinaria

In medicina umana e veterinaria, l'ultrasonografia era forse l'unica tecnica di diagnostica per immagini priva di sostanze, che, somministrate ai pazienti, fossero in grado di migliorare o aumentare la resa diagnostica (Calladia, Campani, Bottinelli, Bozzini, & Sommaruga, 1998). Carattere, questo abbastanza singolare se si pensa che tecniche come la radiografia, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica già da tempo utilizzino con successi mezzi di contrasto appositi (Calladia, Campani, Bottinelli, Bozzini, & Sommaruga, 1998). Tale lacuna è stata solo recentemente colmata con la messa a punto di mezzi di contrasto ecografici, che sono definiti come delle sostanze esogene, che possono essere somministrate, sia per via endovenosa che all'interno di una cavità, per amplificare il segnale ultrasonoro (Calladia, Campani, Bottinelli, Bozzini, & Sommaruga, 1998; Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001). In medicina umana, la scoperta e il conseguente sviluppo di queste sostanze sono derivati da una fortunata osservazione del cardiologo Dott. Charles Joiner, nel lontano 1960 (Calladia, Campani, Bottinelli, Bozzini, & Sommaruga, 1998). Egli, infatti, durante l'esecuzione un'ecocardiografia in M-mode, iniettò del verde indocianina al fine di valutare l'output cardiaco, ma notò che alla fine dell'iniezione si aveva un aumento del segnale acustico (Calladia, Campani, Bottinelli, Bozzini, & Sommaruga, 1998). Tale aumento era causato dalla presenza di piccolissime bolle di aria, che si

formavano all'interno del tappo del catetere (Calladia, Campani, Bottinelli, Bozzini, & Sommaruga, 1998). Da quest'osservazione, si svilupparono i così detti mezzi di contrasto "fatti a mano", i quali, però, presentavano effetti troppo rapidi e difficilmente ripetibili (Calladia, Campani, Bottinelli, Bozzini, & Sommaruga, 1998). Di conseguenza, si elaborarono nel tempo mezzi di contrasto ecografici più stabili e molto simili a quelli odierni, che consistono in piccolissime microsfere di gas stabilizzate da un guscio esterno (Calladia, Campani, Bottinelli, Bozzini, & Sommaruga, 1998; Haers & Saunders, 2009). A seconda del tipo di guscio utilizzato (ad es. galattosio, albumina, lipidi, polimeri), le microbolle presentano caratteristiche farmacocinetiche diverse e si adattano, quindi, ad utilizzi diversi (Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001) (tab.4). Ad esempio, il Levovist è in grado di accumularsi all'interno del fegato per 20 min dopo la sua iniezione endovenosa, poiché si pensa sia in grado di aderire alla parete dei sinusoidi epatici (Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001). Altri come il Sonazoid o il Sonavist, permangono più a lungo nel fegato, perché le loro microbolle vengono fagocitate dalle cellule del Küppfer (Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001). Inoltre, il tipo di gas è in grado di aumentare la persistenza del mezzo di contrasto nel sangue (Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001). Infatti, quelli a maggiore durata sono costituiti da gas a bassa solubilità e diffusibilità (Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001). Tra questi vi è il Sonovue (BR 1, Bracco, Milano, Italia), il quale è

costituito da esafluoruro di zolfo, un perfluorocarburo, rivestito da glicole polietilene, fosfolipidi e acido palmitico (Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001; Greis, 2004). Il gas, contenuto nelle bolle, è una molecola estremamente stabile ed inerte, che non interagisce con altre molecole all'interno dell'organismo (Greis, 2004). Per tale motivo, per avere una buona qualità d'immagine ed un buon contrasto occorrono solamente delle piccole quantità di gas (8µl/ml) (Greis, 2004). Inoltre, grazie alla parete costituita di fosfolipidi, le bolle risultano essere molto flessibili, di modo che possano cambiare forma e dimensioni all'interno dei vasi molto facilmente (Greis, 2004). Ciò permette al mezzo di contrasto di diffondere molto bene anche nei capillari vascolari più piccoli, fornendo informazioni utili anche sulla microcircolazione di un organo (Greis, 2004). Il Sonovue, quindi, grazie alle sue caratteristiche, viene utilizzato con successo per diagnosticare malattie cardiovascolari, poiché esso determina un notevole opacamento delle camere cardiache e migliora la definizione della parete endocardica sinistra (Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001). Inoltre, è stato utilizzato per escludere o individuare anomalie delle arterie cerebrali, delle carotidi esterne o di altre arterie periferiche, rafforzando il segnale Doppler (Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001). Infine, in medicina umana, è stato registrato anche per individuare e caratterizzare lesioni nodulari a carico di organi, quali fegato e mammella (Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001; Von Herbay, Vogt, Willers, & Haussinger, 2004). A prescindere dal tipo

ti gas e/o di guscio esterno, tutti i mezzi di contrasto ecografici sono costituiti da microbolle più piccole dei globuli rossi (1-7 μm di diametro), eliminando il rischio di embolizzazione ed a differenza dei mezzi di contrasto utilizzati in TC o in MRI, rimangono confinate nel circolo ematico per 2-5 min, senza essere in grado di diffondere nello spazio extracellulare (Haers & Saunders, 2009; Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003). Il gas contenuto all'interno delle microsfele, poi, è eliminato dal circolo tramite il polmone, mentre i componenti del guscio esterno sono filtrati dai reni ed eliminati dal fegato (Haers & Saunders, 2009). Il comportamento acustico delle microbolle al fascio ultrasonoro è complesso, ma in linea generale si può affermare che esse siano in grado di intensificare il segnale ecografico in gray-scale e in modalità Doppler da 10 a 1000 volte durante un periodo di tempo di circa 5 minuti, a seconda del mezzo di contrasto usato (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003). Infatti, il gas contenuto nella microbolla riflette completamente gli ultrasuoni a causa dell'enorme differenza d'impedenza acustica esistente tra il gas stesso ed il sangue circostante (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003). Ancor più nello specifico, quando la dimensione della bolla di gas è molto più piccola della lunghezza d'onda degli ultrasuoni, come accade per le microbolle di mezzo di contrasto ecografico, le onde ultrasonore determinano la pulsazione della bolla di gas stessa (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003). La pulsazione avviene, poiché gli ultrasuoni sono costituiti da compressioni e rarefazioni che si alternano e l'entità delle compressioni e rarefazioni dipende dall'ampiezza dell'onda acustica, permettendoci di

calcolare l'indice meccanico (MI) (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003). L'indice meccanico è visualizzato sul monitor di ogni macchina ad ultrasuoni e può essere controllato dall'operatore (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003). Se si utilizza un indice meccanico basso, la compressione e la relativa espansione delle microbolle sono le stesse, cioè lineari, mentre se utilizziamo indici meccanici più alti, la pulsazione diventa non lineare (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003). Di conseguenza, nel momento in cui la bolla è compressa, la sua dimensione diminuisce, diventa più rigida e resiste maggiormente ad un'ulteriore riduzione del suo raggio (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003; Ohlerth, Ruefli, Poirier, & al., 2007). Nella fase di rarefazione degli ultrasuoni, invece, le bolle diventano meno rigide e, quindi, si espandono di più (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003; Forsberg, Shi, & Goldberg, 2000; Ohlerth, Ruefli, Poirier, & al., 2007). Queste microbolle a risonanza non lineare diverranno, così, una fonte di rumore e l'eco prodotto non conterrà solo la frequenza trasmessa, ma anche frequenze armoniche della stessa (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003; Forsberg, Shi, & Goldberg, Subharmonic imaging of contrast agents, 2000). Le frequenze armoniche sono tutte quelle frequenze multiple della frequenza fondamentale e la seconda armonica, la più intensa tra le frequenze armoniche, è esattamente due volte quella fondamentale (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003; Forsberg, Shi, & Goldberg, Subharmonic imaging of contrast agents, 2000). Chiarito tutto ciò, risulta più semplice comprendere come, nonostante le tecniche convenzionali (B-mode e Doppler) siano in grado di individuare i

mezzi di contrasto ecografici, il loro valore diagnostico è limitato. Ed è per questo motivo che sono state preparate tecniche ultrasonografiche non convenzionali, le quali sono in grado di aumentare la visualizzazione delle microbolle all'interno dei tessuti, incrementando la sensibilità del trasduttore agli echi del mezzo di contrasto, reprimendo quelli provenienti dai tessuti circostanti e riducendo il più possibile gli artefatti (Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001). Le due principali tecniche non convenzionali comunemente usate sono:

- *Conventional harmonic imaging*;
- *Pulse/phase inversion imaging* (Correas, Bridal, Lesavre, Mejean, Claudon, & Helenon, 2001).

La *conventional harmonic imaging* è stata la prima modalità introdotta e si basa sulla ricezione della frequenza seconda armonica, reprimendo con opportuni filtri la frequenza fondamentale (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003). Tale tecnica richiede una sonda dedicata, in grado di emettere ultrasuoni ad una determinata frequenza e recepire gli echi ad una frequenza esattamente doppia (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003). La *pulse/phase inversion imaging*, invece, si distingue dalla prima, poiché, nonostante utilizzi anch'essa frequenze armoniche, ad ogni trasmissione l'impulso viene invertito, ottenendo un effetto di sommazione degli echi non lineari ed un azzeramento di quelli lineari (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003). Questa tecnica presenta il vantaggio

rispetto alla convenzionale di dover usare indici meccanici più bassi, riducendo il rischio di rompere le microbolle (Szatmari, Harkanyi, & Voros, 2003).

La tecnica ecografica contrastografica permette, rispetto al color Doppler ed al Doppler pulsato, di individuare con maggiore sensibilità e precisione la vascolarizzazione di un organo e di misurarne con maggiore accuratezza la perfusione (Haers & Saunders, 2009; Ohlert, Wergin, Rohrer Bley, Del Chicca, Luluhová, & al., 2010). Tali dati sono di estrema utilità, poiché, a differenza del tessuto sano quello patologico presenta diversa vascolarizzazione e perfusione (Haers & Saunders, 2009; Ohlert, Wergin, Rohrer Bley, Del Chicca, Luluhová, & al., 2010). Infatti, aree necrotiche o con infarcimento emorragico, presentano una diminuzione di perfusione, mentre i tumori, a causa della neoangiogenesi, presentano un aumento della vascolarizzazione (Haers & Saunders, 2009; Ohlert, Wergin, Rohrer Bley, Del Chicca, Luluhová, & al., 2010; Aigner, Pallwein, Mitterberger, & al., 2008). Questa tecnica, in medicina veterinaria, è stata usata principalmente per lo studio di fegato, milza, reni, pancreas e linfonodi sia in condizioni normali che patologiche, dimostrandosi particolarmente sensibile nell'individuare lesioni focali a minor vascolarizzazione (come ad esempio ematomi, ascessi, lesioni necrotiche o fibrotiche), rappresentate come aree prive di segnale, o a maggior vascolarizzazione (come ad esempio noduli iperplastici, tumori primari e/o metastatici), rappresentate come zone iperrecogene (Haers & Saunders, 2009; Forsberg, Johnson, Merton, & al., 2002; Hagen, Forsberg, Aksnes, & al., 2000).

USCA non-transpolmonari

USCA transpolmonari

**USCA trans polmonari con fase
organo-specifica (fegato, milza)**

Microbolle libere	Breve emivita (< 5 min dopo bolo endovenoso): <ul style="list-style-type: none">• Albunex• Levovist (SHU 508 A)	Levovist (SHU508 A)
Echovist (SHU 454)	Lunga emivita (> 5 min dopo bolo endovenoso): <ul style="list-style-type: none">• EchoGen, SonoGen• Optison (FSO 69)• SonoVue (BR1)• Definity (DMP 115)• Sonazoid (NC100100)• Imagent/Imavist (AF0150)• Sonavist (SHU 563 A)	Sonazoid (NC100100)
		Sonavist (SHU 563 A)

**TABELLA 4: CLASSIFICAZIONE FARMACOCINETICA DEI MEZZI DI CONTRASTO ECOGRAFICI
(USCA, ULTRASOUND CONTRAST AGENTS)**

1.5 Stato dell'arte della Tomografia Computerizzata in medicina veterinaria

La Tomografia Computerizzata è una tecnica di diagnostica per immagini, che permette di visualizzare su un computer delle fette o delle sezioni del corpo prive della sovrapposizione da parte di strutture sovrastanti o sottostanti l'area di interesse (Tidwell & Jones, 1999; Hathcock & Stickle, 1993) (fig.27). Infatti, la parola “tomogramma” deriva da due termini greci: *tomos*, che significa tagliare, e *gramma*, che significa fetta (Vignoli, 2005). A tale scopo, questa tecnica utilizza i raggi X, generati ad alta frequenza da un tubo radiogeno (Kealy & McAllister, 2011). Le immagini possono essere prodotte in sezione trasversale, coronale o dorsale, sagittale e obliqua e la loro interpretazione richiede un'approfondita conoscenza dei principi fisici alla base di tale tecnica e dell'aspetto anatomico degli organi in ciascuno di questi piani (Tidwell, 2007) (fig.28).

Questa tecnica, introdotta in medicina umana nel 1971, trova sempre maggiore applicazione in medicina veterinaria, a fronte dei numerosi vantaggi, che presenta (Vignoli, 2005). Innanzitutto, rispetto alla radiologia tradizionale si ottengono delle immagini tomografiche reali, ovvero delle vere e proprie sezioni dell'animale, così da eliminare il problema di perdita di profondità, tipico della radiografia. Inoltre, la localizzazione anatomica delle lesioni patologiche è più accurata rispetto alla radiologia, come anche la risoluzione di contrasto. Questa caratteristica si riferisce all'abilità di

discriminare tessuti a differente composizione e di rappresentarli in una scala di grigi nell'immagine. Infatti, basti pensare che la radiografia è in grado di discriminare 5 tipi di opacità, mentre la TC è in grado di captare e rappresentare circa 4000 sfumature di grigio, grazie all'ottimizzazione da parte del computer delle informazioni ricevute dalla diversa attenuazione dei raggi X da parte dei tessuti (Tidwell, 2007).

Dal punto di vista fisico, molto grossolanamente, la TC è una tecnica di diagnostica per immagini di tipo elettronico, con la quale i fotoni di raggi X attraversano il corpo dell'animale, raggiungono un pannello di detettori e vengono trasformati in impulsi elettrici, che sono poi elaborati da un computer, per essere visualizzati su un monitor (Tidwell & Jones, 1999). Più nello specifico, inizialmente, viene emesso un fascio di raggi X ad intensità nota, che attraversando il paziente subisce un'attenuazione variabile a seconda dei tessuti che incontra e che alla fine raggiunge i detettori (Tidwell & Jones, 1999). I detettori trasformano i raggi X captati in impulsi elettrici e li invia ad un convertitore, il quale opera la conversione del segnale da analogico a digitale (Tidwell & Jones, 1999). Infine, il segnale digitale raggiunge un computer in grado di rappresentarlo su schermo sulla base di una scala di grigi (Tidwell & Jones, 1999). La scala di grigi rappresenta, quindi, il grado di attenuazione del fascio da parte dei tessuti, cioè la capacità degli elettroni degli atomi d'interagire con i fotoni del raggio. A tale attenuazione sono stati attribuiti con complicate formule matematiche dei valori, la cui unità di misura è l'Hounsfield (Tidwell, 2007) (fig.29). Nonostante, però, la TC sia in

grado di rappresentare oltre 4000 sfumature di grigio, l'occhio dell'operatore riesce a discriminare solo dai 20 ai 30 livelli. Per tale motivo, ogni qual volta l'operatore decida di indagare una determinata area d'interesse, sceglie il range di scala di grigi, che desidera sia visualizzato sullo schermo. Questo range viene per convenzione chiamato window, cioè finestra. Tutti i tessuti al di sopra di questa finestra appariranno bianchi ed al di sotto neri, mentre i tessuti che saranno compresi all'interno del range verranno rappresentati in scala di grigio, permettendo all'operatore di discernere tra strutture adiacenti ad attenuazione simile (Tidwell & Jones, 1999). In medicina veterinaria, sono 3 le finestre più frequentemente utilizzate:

- Lung window, la quale mostrerà in scala di grigi il tessuto polmonare, fornendo numerose informazioni e particolari circa tali strutture, mentre tutto il resto apparirà bianco e poco definito;
- Bone window, la quale presenterà i dettagli delle strutture scheletriche, come la corticale e la trabecolatura ossea, mentre i tessuti molli appariranno grigi con nessun dettaglio e il polmone bianco;
- Soft tissue, la quale farà vedere i tessuti molli con molti dettagli e buon dettaglio a scapito del resto (Kealy & McAllister, 2011) (Fig.30).

Il segnale digitale viene chiamato pixel, ciascun pixel rappresenta un blocco di tessuto o voxel e sono organizzati su una matrice costituita da righe e colonne. La terza

dimensione del voxel è data dallo spessore della fetta di tessuto (Hathcock & Stickle, 1993) (fig.31). Da quanto fino ad ora descritto, appare chiaro come più sono numerosi i pixel rappresentabili sulla matrice, più è nitida e precisa l'immagine. Infatti, una matrice di 256 pixels x 256 pixels o 512 pixels x 512 pixels produrrà un'immagine uniforme, con margini ben distinti, mentre una matrice da 128 pixels x 128pixels produrrà un'immagine sgranata e mal definita. Questa caratteristica della macchina viene chiamata risoluzione (Hathcock & Stickle, 1993; Tidwell & Jones, 1999). E', però, altrettanto vero che per ottenere un numero di pixels così elevato occorrerà ridurre l'area d'interesse (ROI), cioè ridurre il più possibile il field of view (FOV) (Tidwell & Jones, 1999). L'immagine prodotta, dopo la prima elaborazione della macchina, è chiamata primary image reconstruction, la quale può essere modificata in innumerevoli modi applicando dei filtri, che permettano all'operatore di focalizzarsi sull'area anatomica da studiare. Inoltre, ad oggi è possibile ricostruire le immagini dapprima in due dimensioni poi in tre, applicando quello che viene chiamato 3-D reconstruction e/o volume rendering. Anche in TC, come nelle altre tecniche di diagnostica per immagini, possono essere presenti degli artefatti che vanno riconosciuti per non indurre l'operatore in errore. Quelli più comuni sono:

- streak artifact (artefatto a strisce), che può avere molteplici cause, ma la più comune è quali la presenza di oggetti ad alta densità (ad es. gli oggetti metallici).

Questo artefatto si manifesta con delle striature, che attraversano le immagini a

partire dall'oggetto, che, incontrando i raggi X, ne ha provocato una loro deviazione aberrante. Tale deviazione non viene recepita correttamente dai detettori che rappresentano questi impulsi in maniera disordinata (Hathcock & Stickle, 1993);

- beam hardening (effetto d'indurimento del fascio), che è determinato dall'incontro tra i fotoni del fascio e strutture molto dense, quali l'osso. Tali strutture determinano un aumento medio dell'energia del fascio, causando la comparsa di strisce iperdense che attraversano l'immagine (Vignoli, 2005);
- edge artifact (artefatto di gradiente di bordo), il quale si presenta in conseguenza dell'attraversamento del fascio di raggi x attraverso due interfacce ad elevato contrasto (ad es. le ossa del bacino ed in seguito la vescica ripiena di mezzo di contrasto). L'effetto sullo schermo sarà sempre quello della comparsa di bande lineari (Vignoli, 2005);
- artefatto da movimento, causati dai movimenti fisiologici di strutture quali polmoni, cuore, grossi vasi, intestino, laringe. Questo artefatto può manifestarsi sia con la comparsa di linee iper e/o ipodense, che s'irradiano dalla struttura in movimento, sia come scarsa definizione delle strutture in esame, con la presenza di un doppio contorno (Vignoli, 2005);

- out of field (artefatto del campo di visione (FOV), determinato dall'errore dell'operatore nel scegliere le dimensioni del campo rispetto alle dimensioni del paziente (Vignoli, 2005; Hathcock & Stickle, 1993);
- artefatto da volume parziale, che consiste un'errata rappresentazione dei voxel di un'area limitate dimensioni, situata in uno strato di spessore nettamente maggiore (Vignoli, 2005);
- artefatto circolare, che può essere causato sia dallo scorretto allineamento tra tubo radiogeno e dettettori, sia dall'utilizzo di raggi troppo molli (Vignoli, 2005).

Infine, per quanto riguarda l'analisi della tecnica di tomografia computerizzata, occorre ricordare che è possibile utilizzare una sostanza chimica, che, iniettata nel circolo venoso, intensifichi il contrasto tra i tessuti (contrast enhancement) e permetta di studiare l'anatomia vascolare dell'area d'interesse. Tale mezzo di contrasto è una sostanza iodata non ionica molto simile a quella utilizzata per le mielografie in radiologia. Ad esempio, lesioni, con aberrante vascolarizzazione come i tumori, che si presentano isodense nella scansione in bianco, saranno iperdense dopo la somministrazione di mezzo di contrasto e quindi meglio visibili (Hathcock & Stickle, 1993).

Le TC, utilizzate fino ad ora, sono classificate in 5 generazioni:

- Prima generazione: utilizza un singolo e sottile fascio di raggi x (pencil-shaped x-ray beam) e un singolo detettore, che si muovono insieme in modo lineare ed che al termine della prima scansione si muovo di un 1° fino al completamento dei 180° . Per ogni fetta, quindi, richiede da 5 ai 6 minuti;
- Seconda generazione: utilizza un fascio più largo (fan-shaped x-ray beam) e molti detettori in ricezione, permettendo una riduzione dei tempi di acquisizione;
- Terza generazione: il tubo radiogeno è montato di fronte ad un elevato numero di detettori; entrambi poi ruotano insieme attorno al paziente in un movimento circolare, portando i tempi di acquisizione a circa 10 sec.;
- Quarta generazione: differisce dalla terza, poiché un unico tubo radiogeno ruota, mentre i detettori fermi ricoprono totalmente la circonferenza esterna. I tempi di acquisizioni sono simili a quelli della terza generazione;
- Quinta generazione o Helical/Spiral CT: derivano da quelli di terza generazione ma hanno una caratteristica fondamentale, quella di acquisire a spirale. Nella TC a rotazione continua unidirezionale, infatti, il tubo radiogeno e i rilevatori sono montati su un anello rotante che si alimenta a "contatti striscianti", senza più il problema dei cavi che si attorciglino. Questa metodica consente l'acquisizione delle immagini in modo continuo: mentre il tavolo, che porta il paziente, si muove su un piano di scorrimento, i piani di scansione descrivono un'elica attorno al paziente, ottenendo una scansione a "spirale". Le TC spirali più comuni compiono

una rotazione in più o meno un secondo e consentono un'acquisizione completa di un volume corporeo in 40 secondi. Le TC multistrato, che permettono l'acquisizione di più strati con una sola rotazione del tubo, possono impiegare anche solo pochi secondi, ottenendo decine di scansioni per ogni singola rotazione (Hathcock & Stickle, 1993; Vignoli, 2005).

In medicina veterinaria, la tomografia computerizzata è utilizzata frequentemente e con ottimi risultati per investigare il cervello, le cavità ed i seni nasali, l'area periorbitale, la colonna vertebrale, gli arti, il torace, l'apparato gastro-enterico, il fegato, la milza, le ghiandole surrenali, i reni, gli ureteri, i linfonodi ed i maggiori vasi, inclusi aorta e vena cava (Tidwell, 2007). A tutt'oggi, però, lo studio della ghiandola prostatica con la tomografia computerizzata è stato oggetto di pochi e recentissimi lavori, che ne hanno iniziato a delineare i caratteri fisiologici e l'anatomia topografica normale. In uno studio del 2010, condotto da Dimitrov et al., si sono sottoposti a esame TC sette giovani cani sani, concludendo che l'esame ha permesso di ottenere utili informazioni sull'anatomia della prostata, specificando che la maggior parte della ghiandola si localizzava in corrispondenza di S1 e che appariva come una struttura ovoidale omogenea ben distinta dal grasso circostante, relativamente ipodensa rispetto alla parete del retto, con margini lisci e ben definiti (Dimitrov, Yonkova, Vladova, & al., 2010). In un altro studio, condotto da Lee et al., invece, si è preso in considerazione un numero maggiore di animali, trentacinque, ma anche in questo caso nessuno presentava una qualsivoglia

patologia. Lo studio, però, risulta lo stesso interessante, poiché oltre a confermare i rilievi precedenti, ne aggiunge di nuovi. Infatti, in questo studio si riportano le misure di lunghezza e larghezza rilevate e, confrontandole con quelle riportate utilizzando altre metodiche, si sono potute trovare significative analogie. Inoltre, per quanto riguarda la struttura, si è notato che la TC non permette il discernimento tra capsula prostatica, tessuto ghiandolare e vasi, ma in quei casi in cui erano presenti piccole cisti il contrast enhancement era eterogeneo, ipotizzando così la sua possibile applicazione in caso di patologia. Infine tali ricercatori hanno notato, nelle immagini post contrasto, che era visibile il setto mediano, supponendo che ciò fosse utile in quei casi in cui da esso originasse una neoplasia (Lee, Shimizu, Kishimoto, & al., 2011).

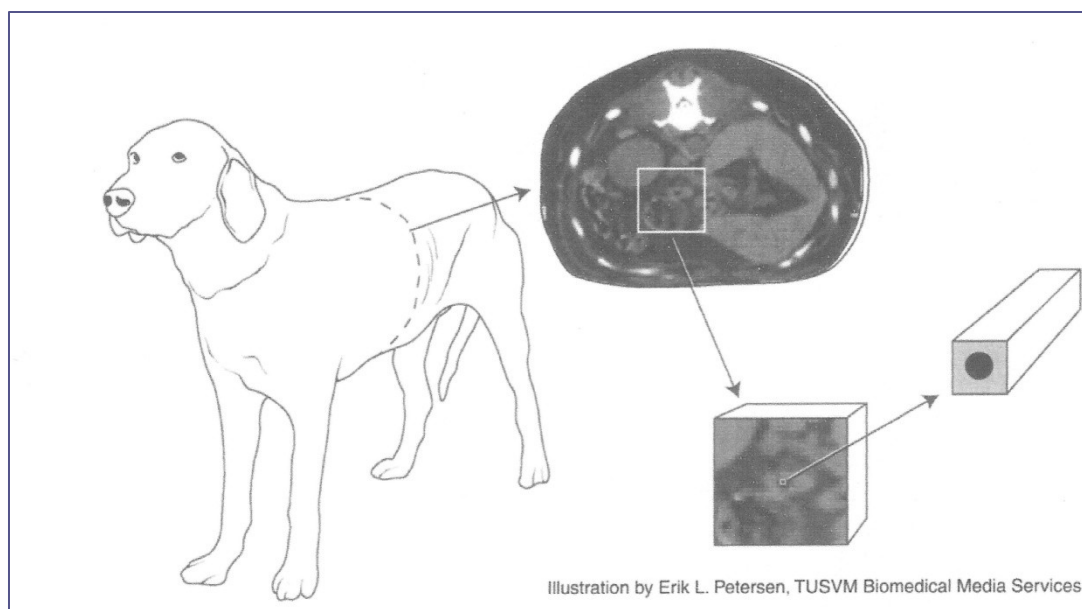


FIGURA 27: SEZIONE TC DELL'ADDOME DI UN CANE, CHE EVIDENZIA IL CONCETTO DI TOMOGRAFIA.

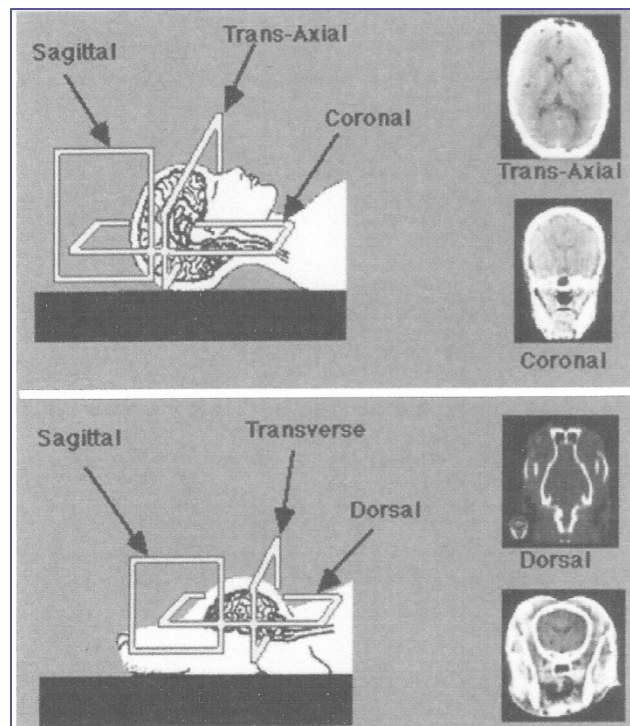


FIGURA 28: TIPOLOGIE DI SEZIONE, TERMINOLOGIA E IMMAGINI TC DEL CRANIO UMANO E CANINO.

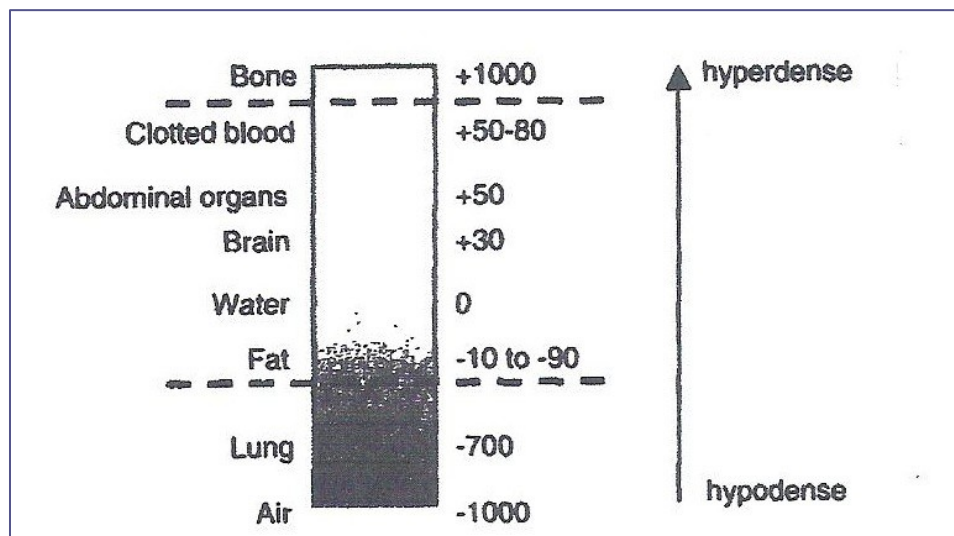


FIGURA 29: SCALA DI GRIGI TC CON LE UNITÀ HOUNSFIELD ASSEGNATE.

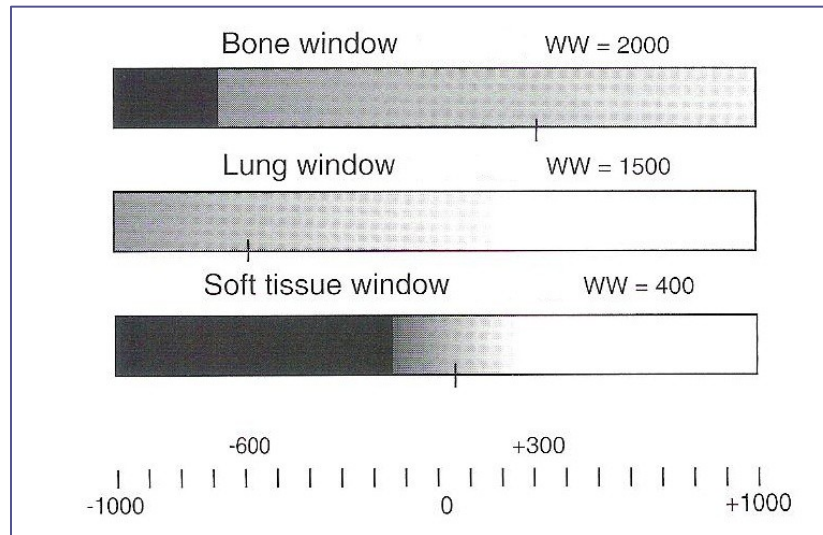


FIGURA 30: RAPPRESENTAZIONE DELLE PIÙ COMUNI WINDOW SETTINGS, DOVE WW RAPPRESENTA IL RANGE DI SCALA DI GRIGI.

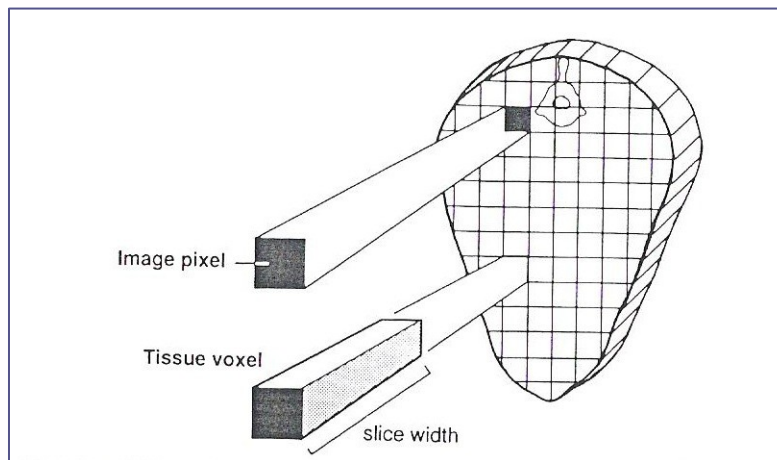


FIGURA 31: L'IMMAGINE TC È COMPOSTA DI UNA MATRICE SULLA QUALE VENGONO RAPPRESENTATI I PIXEL, I QUALI SONO LA RAPPRESENTAZIONE BIDIMENSIONALE DI UN VOLUME DI TESSUTO, CHIAMATO VOXEL.

2. Materiali e Metodi

Il presente studio si compone di due parti distinte e separate, nelle quali sono state applicate allo studio della ghiandola prostatica due tecniche di diagnostica per immagini molto diverse tra loro, ma che entrambe fino ad oggi sono state poco utilizzate a questo scopo. Il fine di tale lavoro è di ottenere informazioni circa l'applicabilità di tali tecniche allo studio della ghiandola prostatica e di raccogliere e catalogare i dati riguardanti le ghiandole dapprima di soggetti sani ed in seguito di animali affetti da patologie.

Nella prima parte, sono stati considerati 10 cani senza anomalie prostatiche (con età media di $2,2 \pm 0,9$ anni e peso compreso tra i 6 ed i 37 Kg) e 26 cani con patologia prostatica (con età media $9,3 \pm 2,3$ anni e peso compreso tra i 7,5 ed i 43 Kg) (tab.5 e 6).

	Età (anni)	Peso (kg)	Razza
Caso 1	2	8	Meticcio
Caso 2	4	15	Meticcio
Caso 3	3	32	Pastore Tedesco
Caso 4	3	6,5	Volpino
Caso 5	2	6,5	Meticcio
Caso 6	1	6	Meticcio
Caso 7	2	12	Meticcio
Caso 8	2	20	Meticcio
Caso 9	2	6	Meticcio
Caso 10	2	37	Pastore Tedesco

TABELLA 5: SEGNALAMENTO DEI SOGGETTI NORMALI SOTTOPOSTI AD ESAME ECO-CONTRASTOGRAFICO

	Età (anni)	Peso (kg)	Razza
Caso 1	11	15	Meticcio
Caso 2	10	8	Meticcio
Caso 3	7	11	Meticcio
Caso 4	12	11	Meticcio
Caso 5	7	7,5	Meticcio
Caso 6	10	14	Pastore Tedesco
Caso 7	11	28	Siberian Husky
Caso 8	9	7,5	Meticcio
Caso 9	11	8	Meticcio
Caso 10	8	15	Meticcio
Caso 11	8	10	Meticcio
Caso 12	13	16	Meticcio
Caso 13	11	12	Meticcio
Caso 14	12	9	Meticcio
Caso 15	6	7,5	Jack Russell
Caso 16	8	10	Meticcio
Caso 17	4	43	Pastore Tedesco
Caso 18	10	13	Border Collie
Caso 19	10	12	Meticcio
Caso 20	12	9	Meticcio
Caso 21	9	22	Border Collie
Caso 22	8	15	Segugio Italiano
Caso 23	10	28	Meticcio
Caso 24	7	35	Pastore Tedesco
Caso 25	14	15	Beagle
Caso 26	8	30	Dobermann

TABELLA 6: SEGNALAMENTO DEI CANI CON PATOLOGIA PROSTATICA SOTTOPOSTI AD ESAME ECO-CONTRASTOGRAFICO

Di quest'ultimo gruppo, 20 sono stati riferiti per segni clinici non riferibili a patologia prostatica, mentre in 6 casi si riportavano tenesmo, ematuria, andatura rigida e/o anoressia. Dopo l'esame fisico completo di esplorazione rettale, su tutti e 36 i soggetti si sono eseguiti l'esame emocromocitometrico e biochimico, quello delle urine, lo studio radiografico ed ecografico dell'addome. In seguito ad applicazione nella vena cefalica di un catetere venoso da 20 G, a tutti i cani sono stati somministrati diazepam 0,2 mg/kg I.V. e propofol 4 mg/kg I.V., fino a che non fosse possibile intubarli. I pazienti, poi, sono stati mantenuti in anestesia con isofluorano (1-3% in ossigeno) ed è stata somministrata loro in vena una soluzione di NaCl 0,9%, per tutta la durata della procedura. Durante l'esame, i cani sono stati posizionati in decubito laterale e sono stati registrati ossimetria, frequenza cardiaca, pressione sanguigna e saturazione di CO₂. Si è, quindi, eseguito l'esame ecografico dell'addome caudale, utilizzando una sonda lineare con frequenza dai 5 ai 7,5 MHz e con la capacità di codificare la frequenza armonica (MyLab 30, Esaote-CnTI System; Esaote, Genova, Italy). Per ogni caso, sono stati misurati e registrati i diametri prostatici sia in scansione longitudinale (fig.32) che trasversale (fig.33) ed è stato eseguito l'esame color-Doppler (fig.34).



FIGURA 32: SCANSIONE LONGITUDINALE CON REGISTRAZIONE DEI DIAMETRI DELLA PROSTATA, DEL SOGGETTO 8, CANE METICCIO DI 9 ANNI, AFFETTO DA IPERPLASIA BENIGNA E MODERATA PROSTATITE LINFOPLASMACELLULARE.



FIGURA 33: SCANSIONE TRASVERSALE CON REGISTRAZIONE DEI DIAMETRI DELLA PROSTATA DELLO STESSO SOGGETTO DELL'IMMAGINE PRECEDENTE.

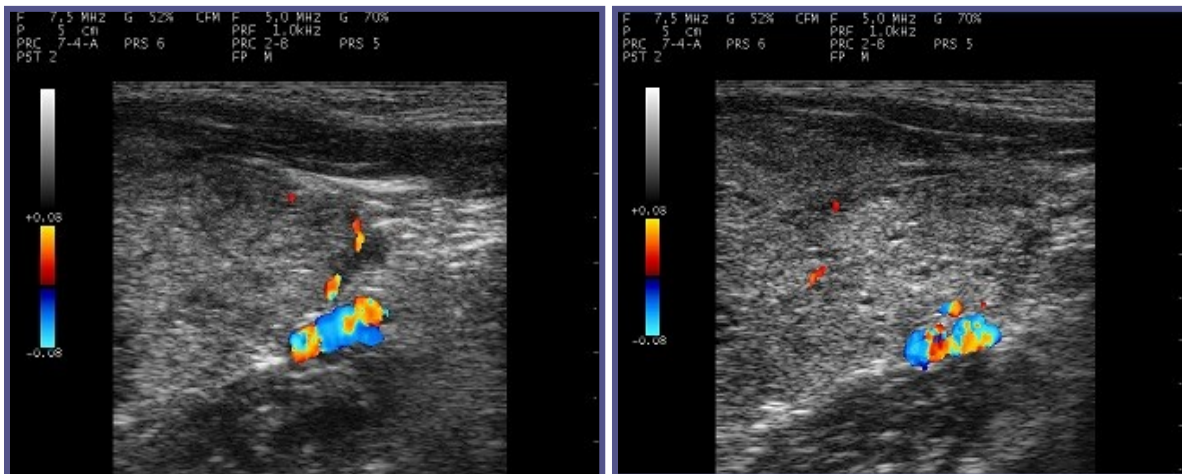


FIGURA 34: ESAME COLOR DOPPLER DELLA PROSTATA DELLO STESSO SOGGETTO DELL'IMMAGINE PRECEDENTE.

Per l'esame contrastografico, si è utilizzato il Sonovue (microbolle di zolfo esatetrafluoride, Bracco Imaging S.p.a., Milano, Italy), un mezzo di contrasto di seconda generazione e un software dedicato (Contrast Tuned Imaging- CnTITM-Contrast Tuned Imaging Technology; Esaote). Per ridurre il più possibile l'impatto acustico del fascio ultrasonoro sulle microbolle ed incrementare la persistenza del mezzo di contrasto nel torrente ematico, si è deciso di utilizzare un basso indice meccanico (range 0,05-0,1), che corrisponde ad una pressione acustica inferiore a 45 kPa. Si è, quindi, identificata una singola zona focale nella porzione più profonda del parenchima ed i guadagni sono stati settati in modo da annullare i segnali provenienti dal tessuto prostatico e lasciando come unico segnale di riferimento quello proveniente dalla capsula (fig.35).

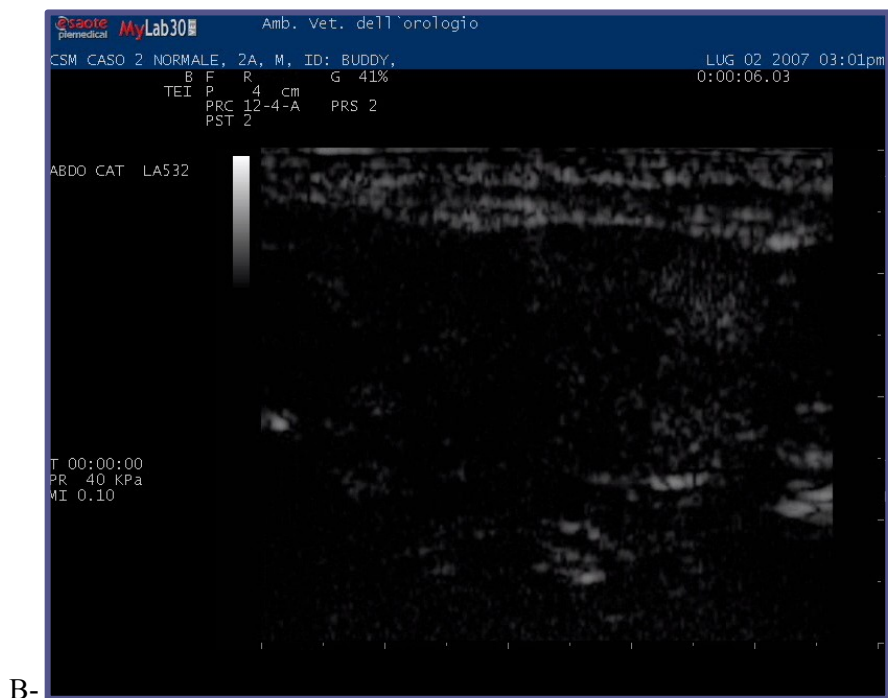
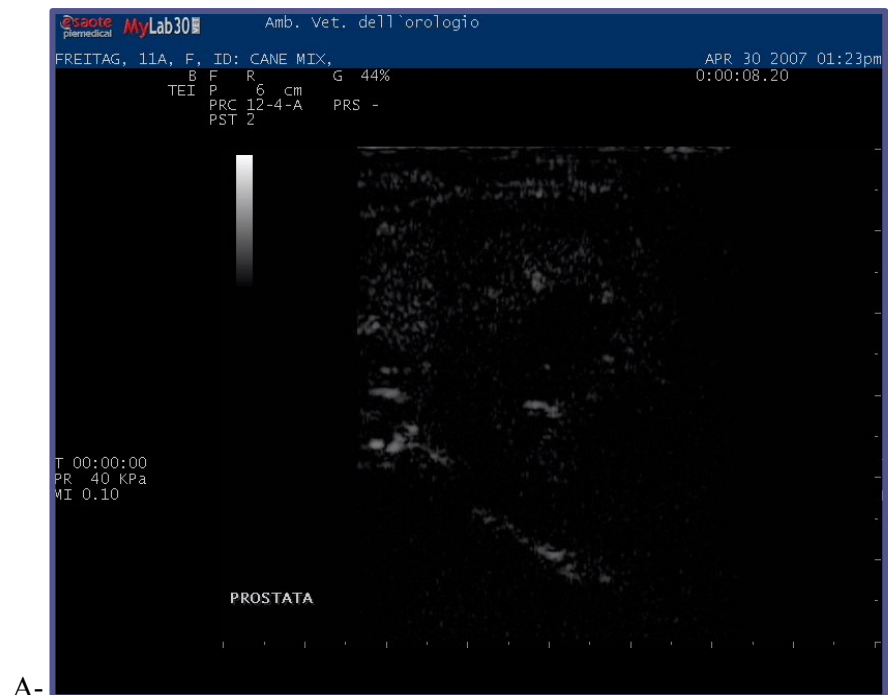


FIGURA 35: IMMAGINI ECOGRAFICHE, OTTENUTE SOPPRIMENDO TUTTI I SEGNALI ACUSTICI PROVENIENTI DAL PARENCHIMA PROSTATICO E LASCIANDO SOLO QUELLO PROVENIENTE DALLA CAPSULA SIA, A- DEL CASO 8, CON IPB E PROSTATITE, E B- DEL CASO 2, NORMALE.

A questo punto, si è iniettata la soluzione a 5mg/ml di mezzo di contrasto nella vena cefalica al dosaggio di 0,03 ml/Kg, seguita da un rapido bolo di 5 ml di soluzione fisiologica. Al momento dell'iniezione T0, viene attivato il timer e viene fatta partire la registrazione dell'intero esame (durata 1,5 min), seguendo anche in real time il flusso di mezzo di contrasto all'interno dell'organo (fig.36, 37, 38 e 39).

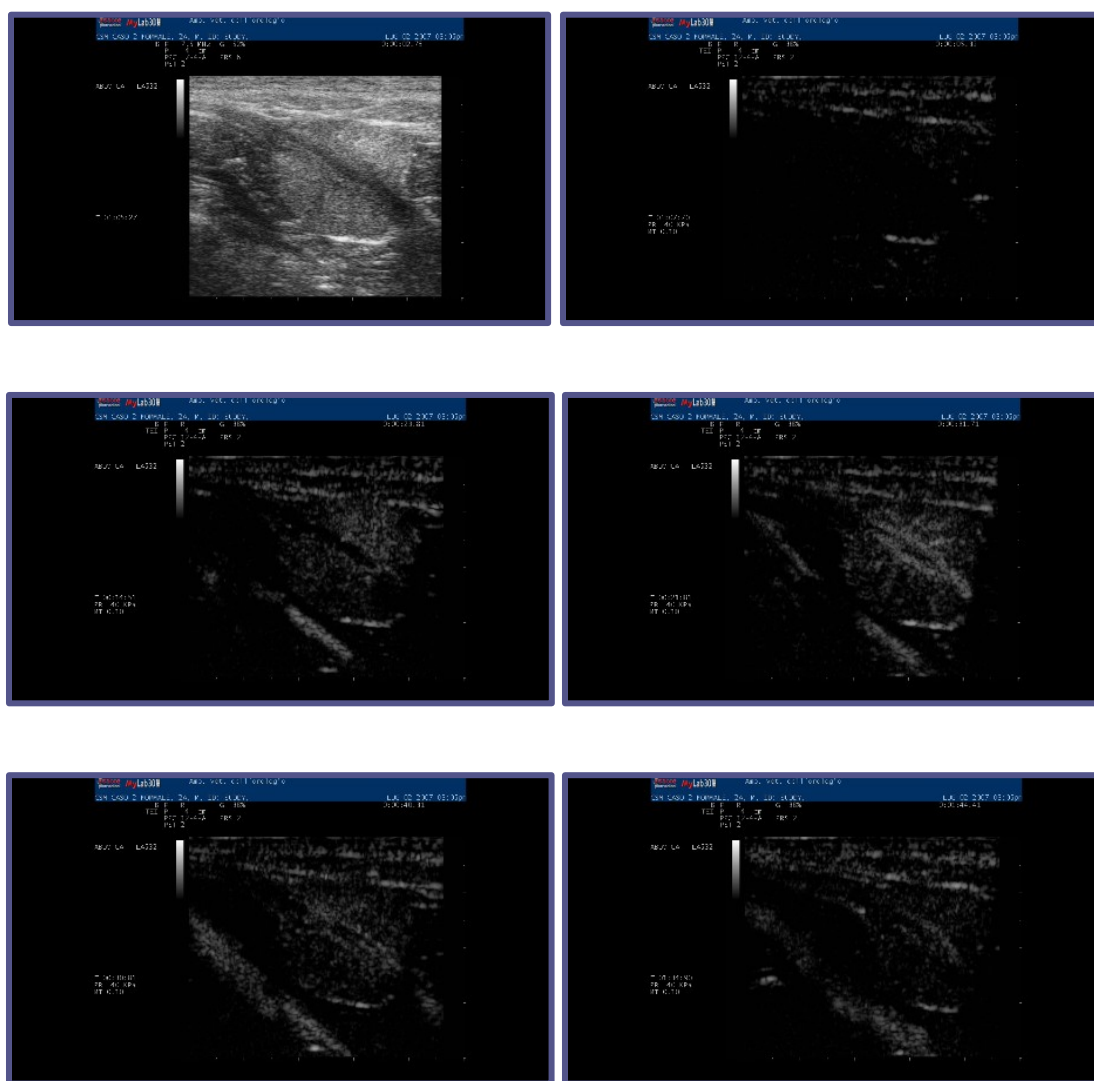


FIGURA 36: FRAME SUCCESSIVI DEL FILMATO REGISTRATO PER LA PROSTATA IN SCANSIONE LONGITUDINALE DEL CASO 2, DEL GRUPPO DEGLI ANIMALI SANI.

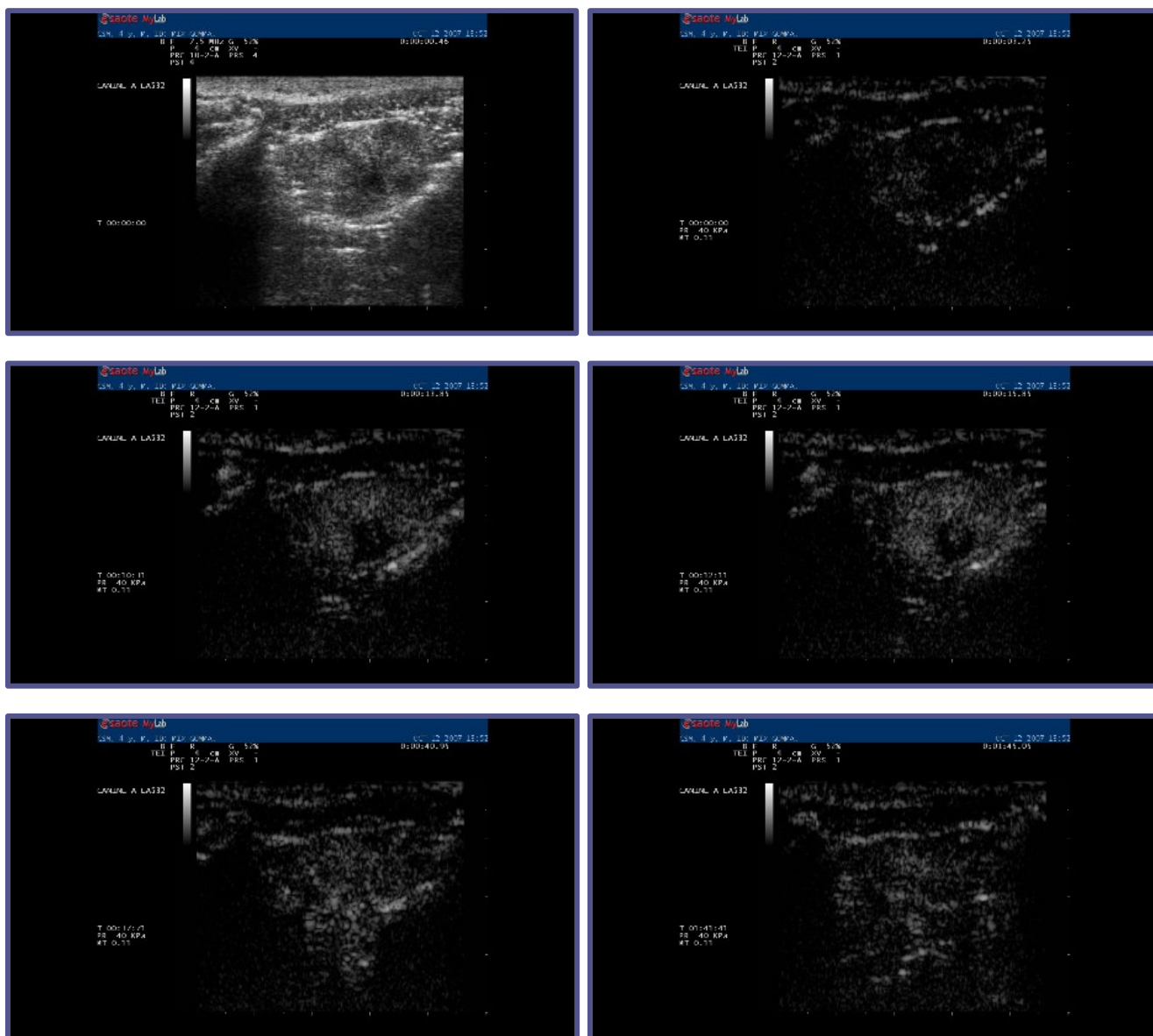


FIGURA 37: FRAME SUCCESSIVI DEL FILMATO REGISTRATO PER LA PROSTATA IN SCANSIONE TRASVERSALE DEL CASO 4, DEL GRUPPO DEGLI ANIMALI SANI.

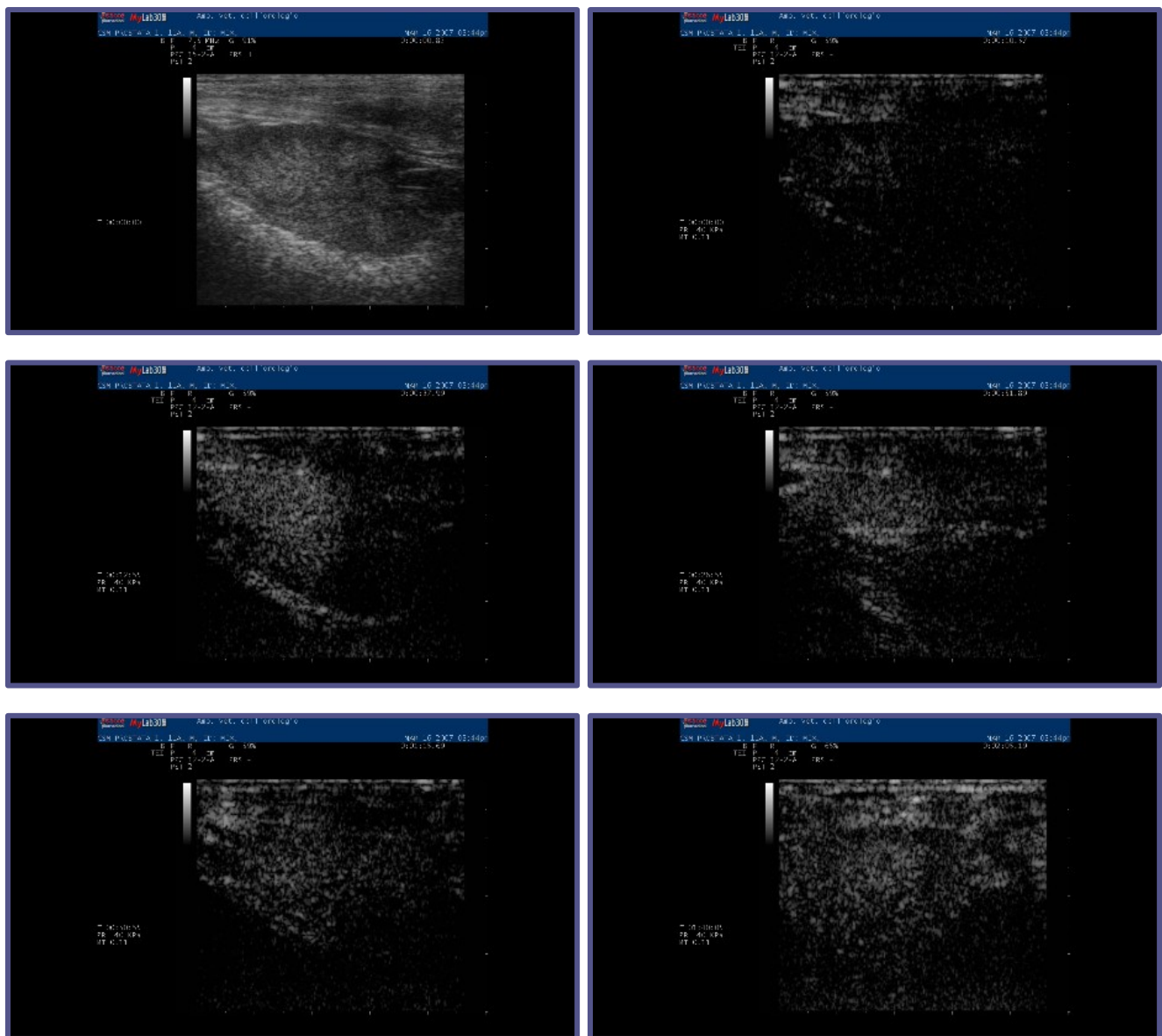


FIGURA 38: FRAME SUCCESSIVI DEL FILMATO REGISTRATO PER LA PROSTATA IN SCANSIONE LONGITUDINALE DEL CASO 1, DEL GRUPPO DEGLI ANIMALI CON PATOLOGIA PROSTATICA.

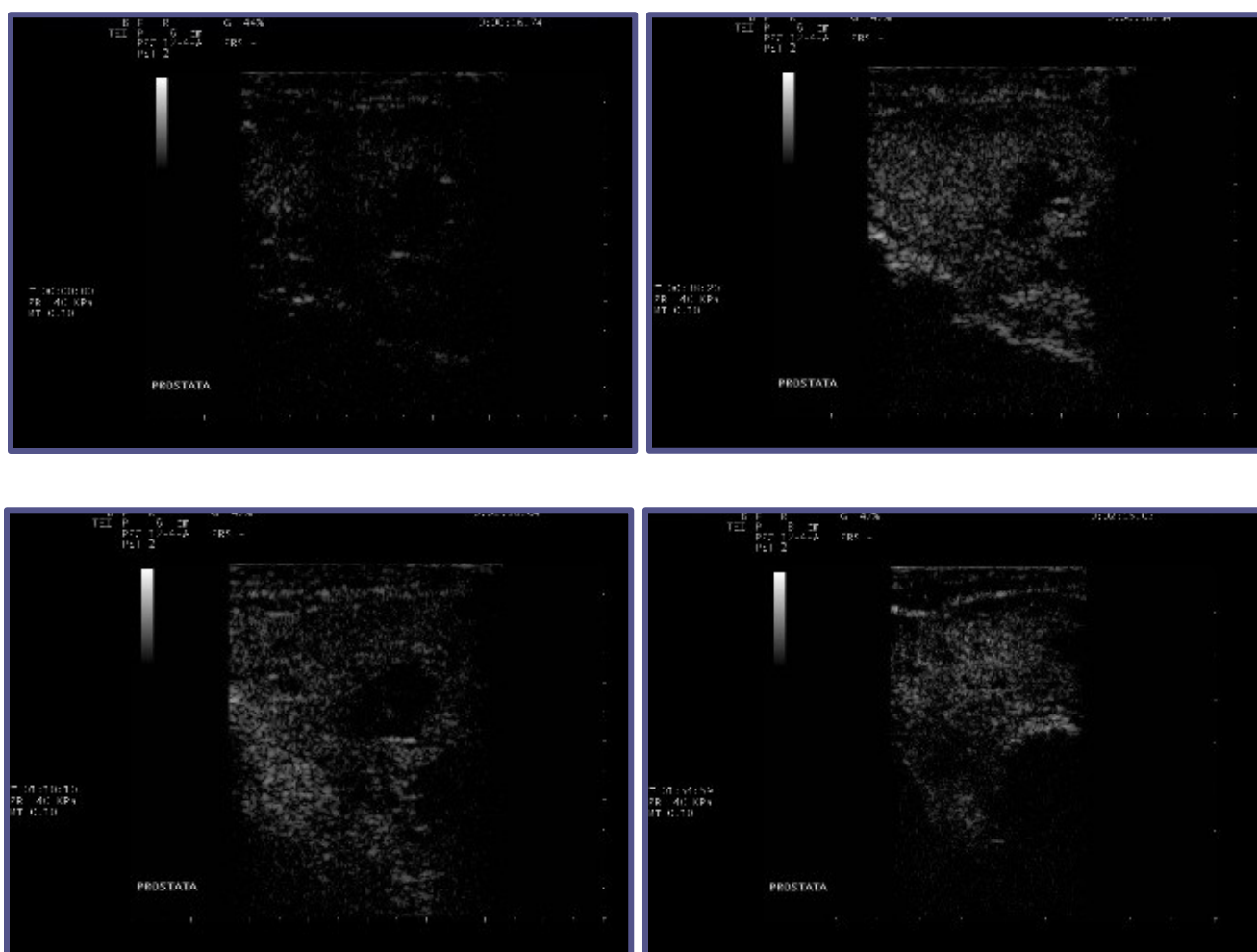


FIGURA 39: FRAME SUCCESSIVI DEL FILMATO REGISTRATO PER IL CASO 8, DEL GRUPPO DEGLI ANIMALI CON PATOLOGIE PROSTATICHE.

Infine, a tutti i soggetti è stata eseguita una biopsia ecoguidata, utilizzando un Tru-Cut con ago da 16G. Nella seconda fase del lavoro, tutti gli studi effettuati sono stati riesaminati, è stata soggettivamente valutata la diffusione del mezzo di contrasto per ciascun caso e, grazie all'utilizzo un software (QONTRAST, Milano, Italia), sono state elaborate le curve di time-intensity.

Dal primo minuto e mezzo di ogni video, è stato estratto un frame di 10 sec, poi nei casi, in cui si evidenziavano delle lesioni focali, è stata selezionata manualmente una ROI (area d'interesse) in ogni zona considerata patologica, mentre nei casi, nei quali le lesioni prostatiche erano diffuse, si sono delimitate due aree d'interesse. Inoltre, nei cani con prostate normali, si è deciso di selezionare random due aree d'interesse (fig.40, 41, 42, 43). Infine, per ogni curva sono stati calcolati il PPI (l'intensità del picco di perfusione) espresso in percentuale ed il TTP (il tempo di picco da T0) espresso in secondi. Tutti questi valori sono stati poi elaborati come media e mediana e confrontati tra ognuno dei diversi gruppi istologici.

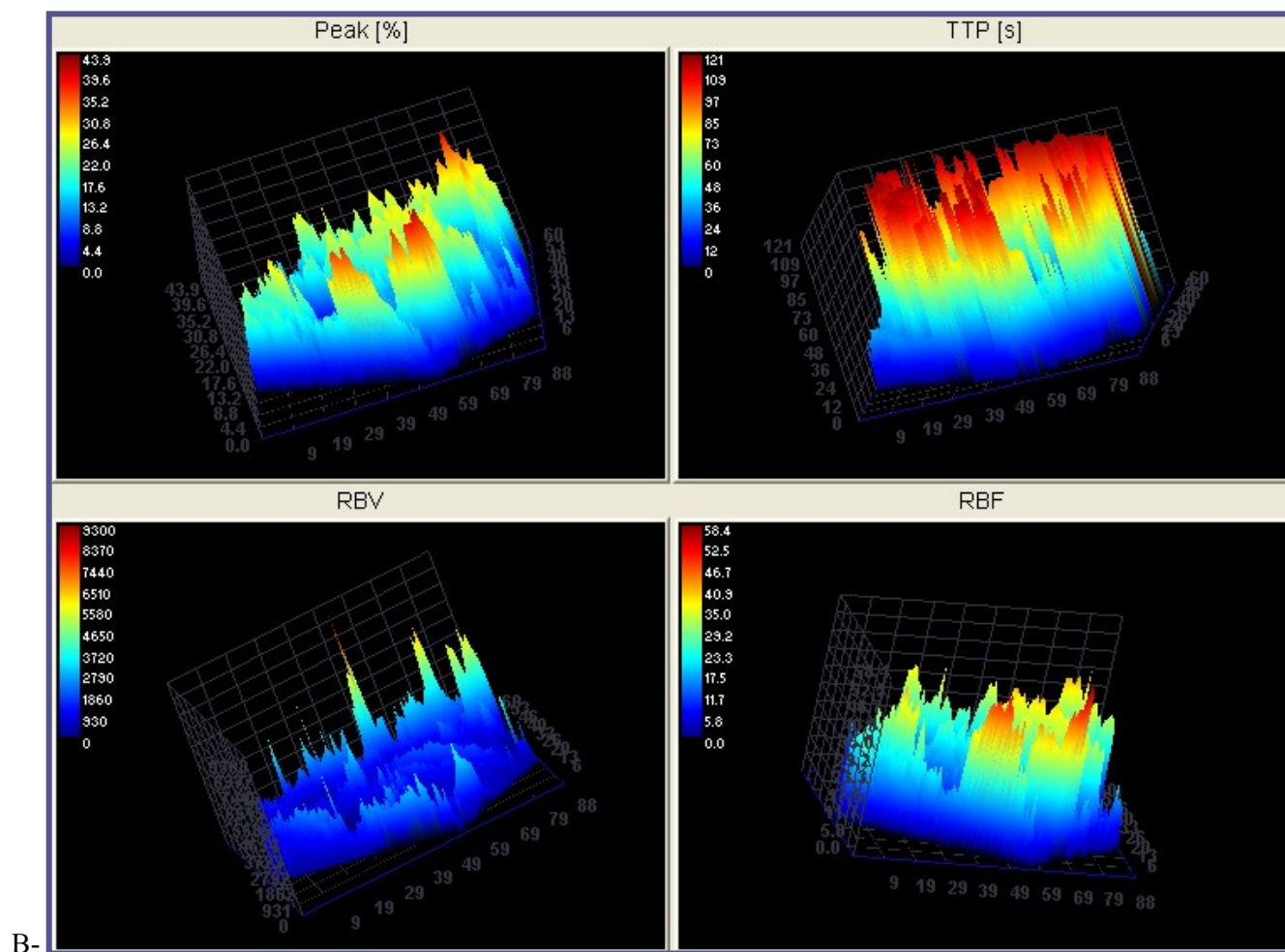
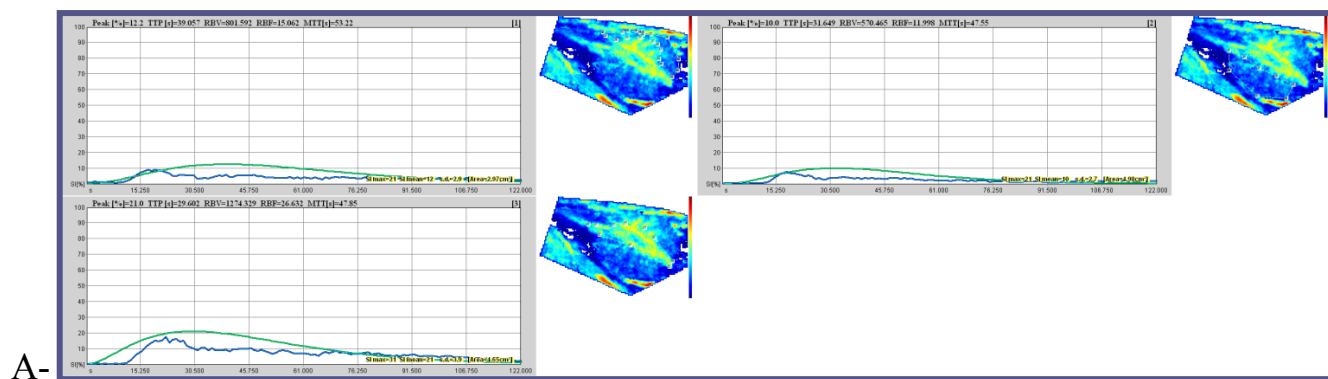


FIGURA 40: A- CURVE DI PERFUSIONE TEMPO/INTENSITÀ, ACCANTO ALLE MAPPE CROMATICHE DELL'ORGANO; B- RICOSTRUZIONE 3-D DELLE MAPPE, OTTENUTE IN PRECEDENZA, DEL CASO 2 DEGLI ANIMALI SANI.

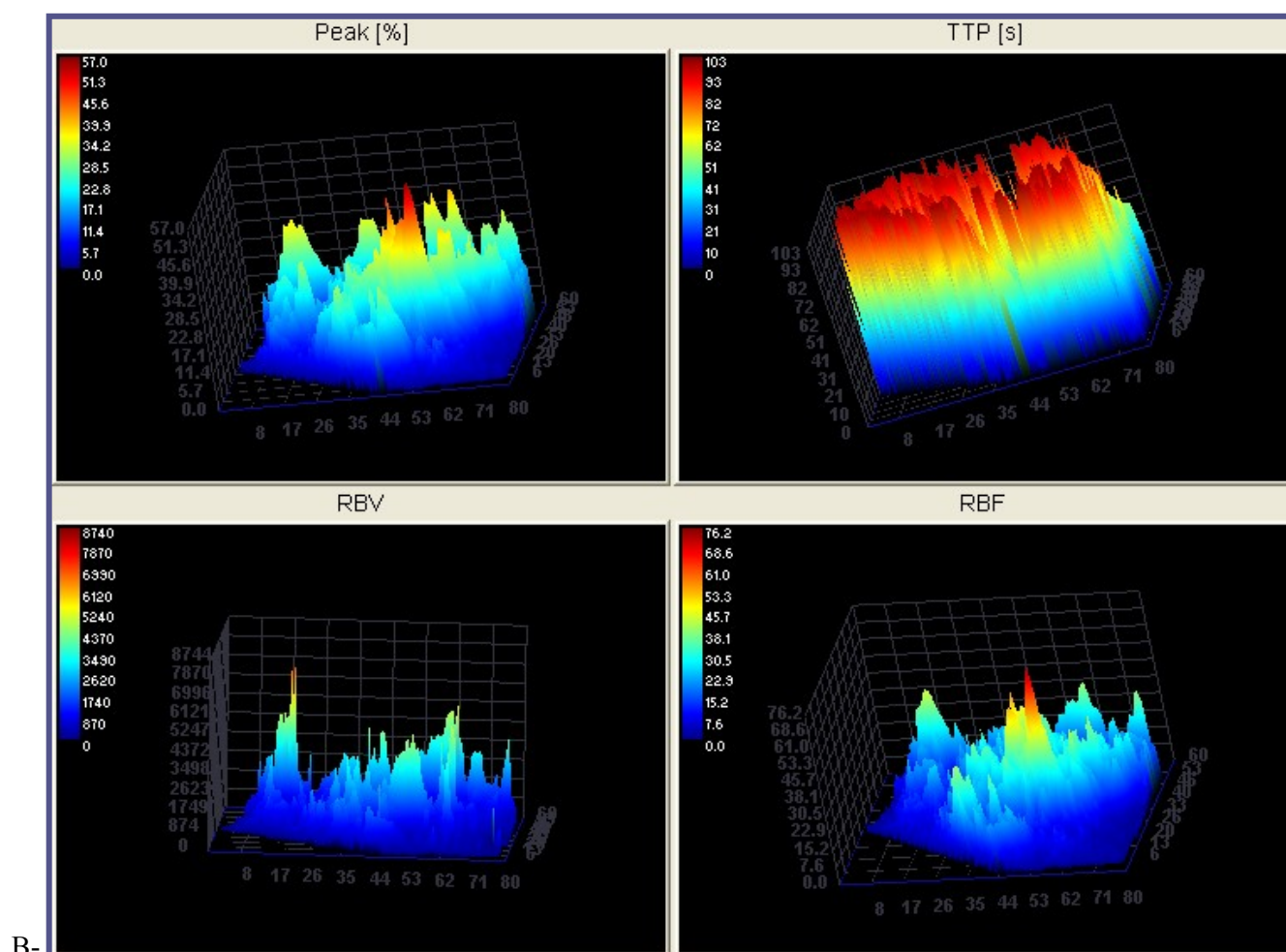
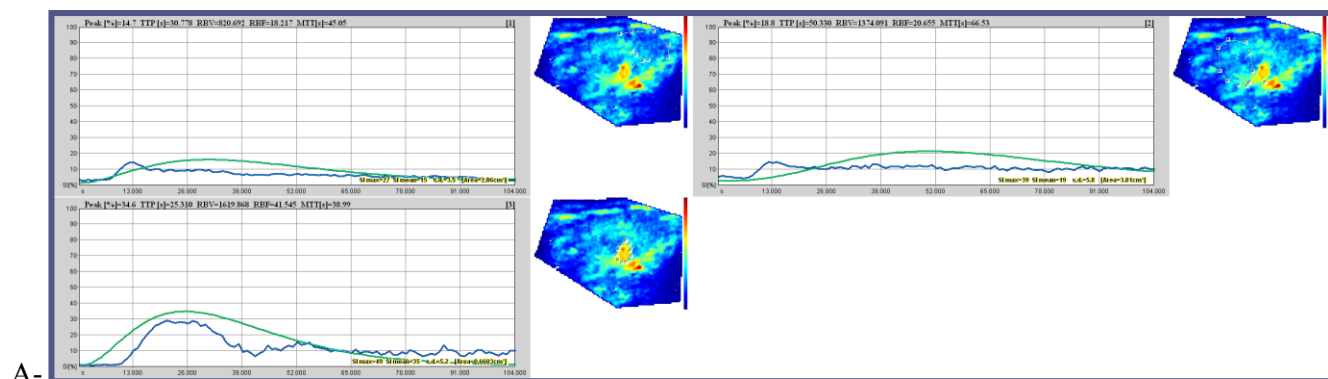


FIGURA 41: A- CURVE DI PERFUSIONE TEMPO/INTENSITÀ, ACCANTO ALLE MAPPE CROMATICHE DELL'ORGANO; B- RICOSTRUZIONE 3-D DELLE MAPPE, OTTENUTE IN PRECEDENZA, DEL CASO 4 DEGLI ANIMALI SANI.

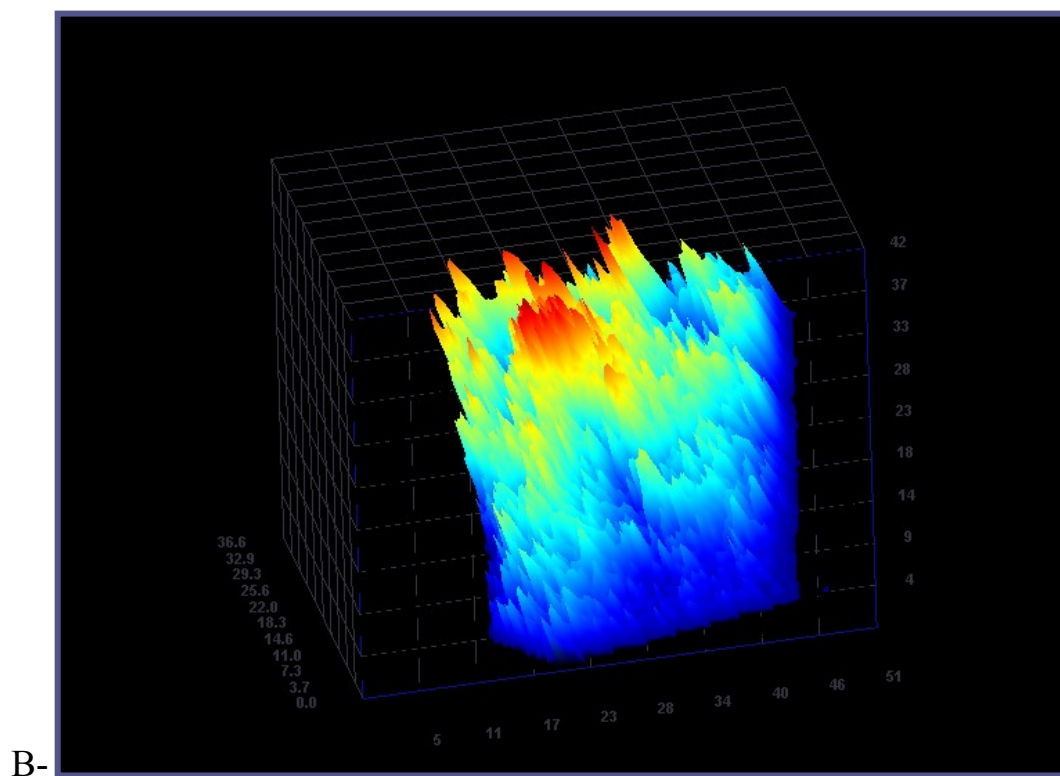
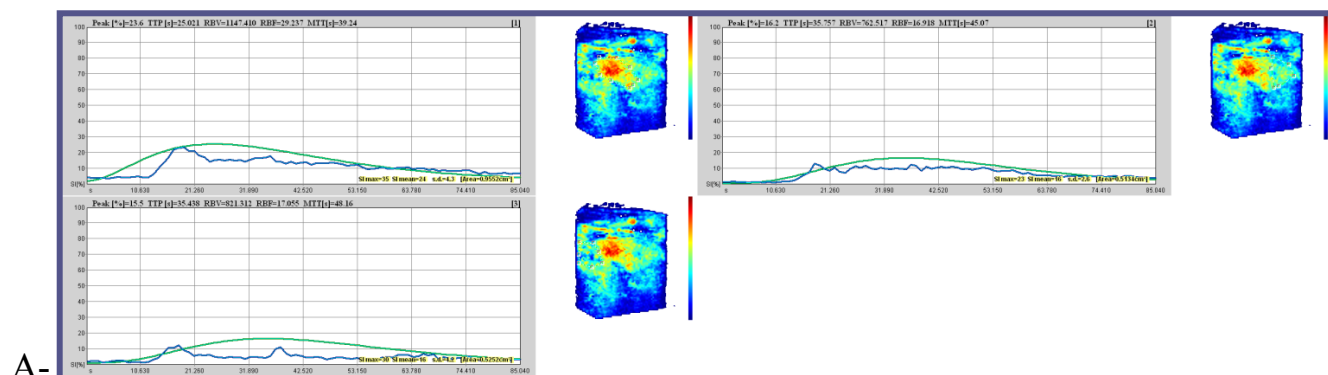


FIGURA 42: A- CURVE DI PERFUSIONE TEMPO/INTENSITÀ, ACCANTO ALLE MAPPE CROMATICHE DELL'ORGANO; B- RICOSTRUZIONE 3-D DELLE MAPPE, OTTENUTE IN PRECEDENZA, DEL CASO 20 DEGLI ANIMALI CON PATOLOGIA PROSTATICA.

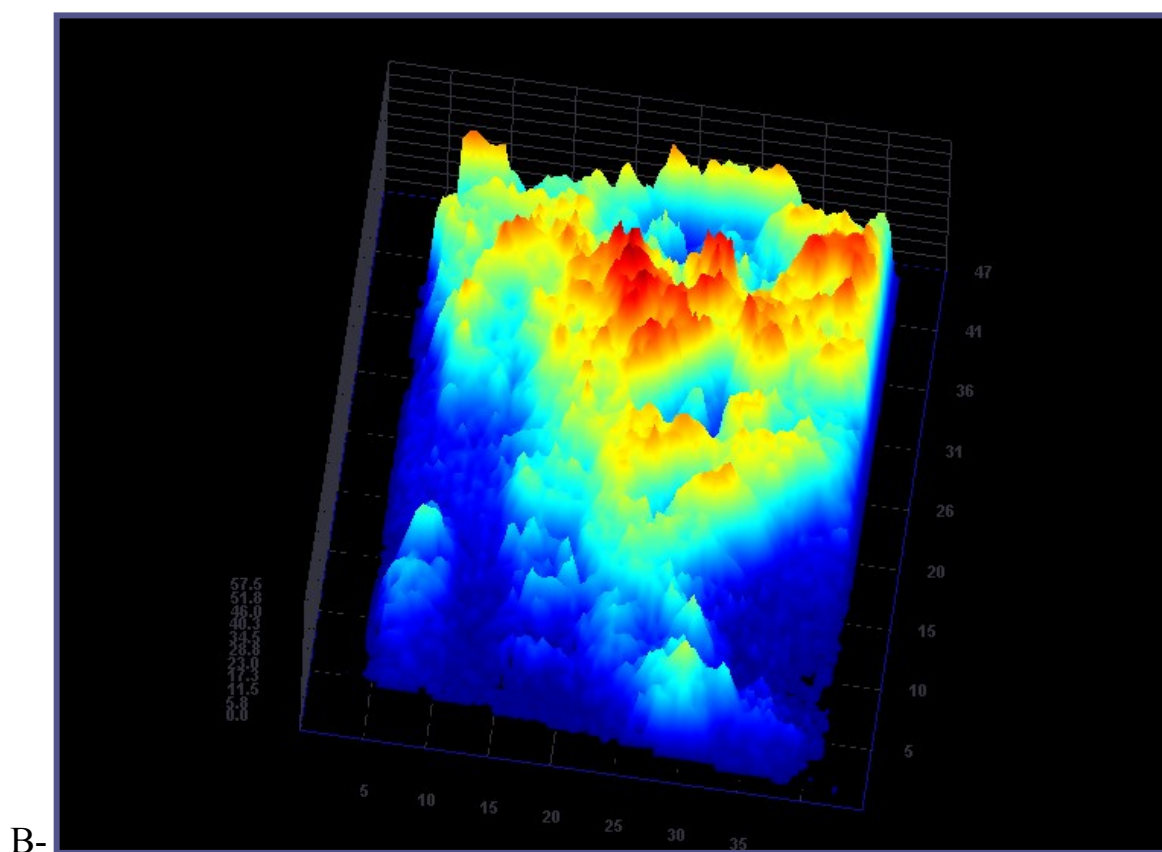
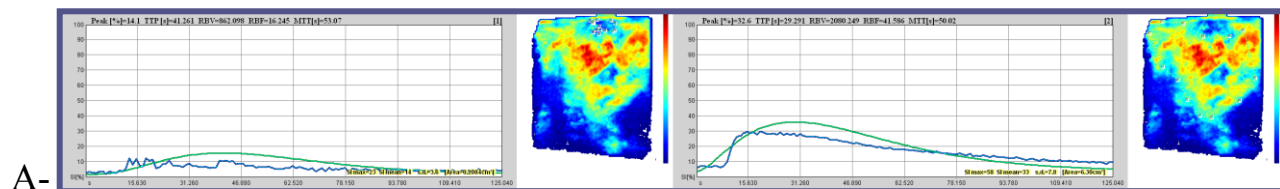


FIGURA 43: A- CURVE DI PERFUSIONE TEMPO/INTENSITÀ, ACCANTO ALLE MAPPE CROMATICHE DELL'ORGANO; B- RICOSTRUZIONE 3-D DELLA MAPPA, OTTENUTA IN PRECEDENZA, DEL CASO 15 DEGLI ANIMALI CON PATOLOGIA PROSTATICA.

Nella seconda parte dello studio, sono stati considerati 6 soggetti, dei quali 5 erano dei cani maschi interi, di età media di $8,6 \pm 2,3$ anni, ed 1 castrato, di 14 anni di età (tab.7).

	Razza	Età	Sesso
Caso 1	Pastore Tedesco	7 anni	Maschio Intero
Caso 2	Pastore Tedesco	12 anni	Maschio Intero
Caso 3	Cane Corso	9 anni	Maschio Intero
Caso 4	Boxer	9 anni	Maschio Intero
Caso 5	Jack Russell	6 anni	Maschio Intero
Caso 6	Meticcio	14 anni	Maschio castrato

TABELLA 7: SEGNALAMENTO DEI CANI SOTTOPOSTI AD ESAME TOMOGRAFICO

Di questi 6 cani, 4 risultavano asintomatici e sono stati presentati presso la Clinica Veterinaria dell'Orologio per altre patologie, mentre 2 presentavano segni clinici riconducibili a patologia prostatica. Su tutti e 6 i soggetti sono stati, quindi, effettuati la visita clinica accurata e completa di esplorazione digito-rettale, gli esami emato-biochimici completi e delle urine, le radiografie addominali ed esame ultrasonografico. A seguito dell'applicazione di un catetere venoso da 20G nella vena cefalica, a tutti i

cani è stato somministrato lo stesso protocollo anestesilogico, utilizzato per lo studio eco-contrastografico, cioè un'induzione con diazepam (0,2 mg/kg IV) e propofol (4 mg/kg IV), seguita da intubazione e mantenimento con isofluorano alla concentrazione 1-3% ed ossigeno. A tutti i soggetti, inoltre, è stata somministrata una soluzione fisiologica di NaCl 0,9% per tutta la durata della procedura. Per eseguire l'esame, si è utilizzata una TC GE Bright Speed 16 strati, posizionando sul lettino: 3 animali in decubito sternale e 3 in decubito dorsale, in conseguenza delle considerazioni fatte per ottenere il miglior posizionamento possibile. Si è, quindi, eseguito lo scout, cioè un radiogramma digitale, dell'animale e successivamente una scansione total-body dei soggetti in esame. I parametri di kV, mA e spessore della fetta sono stati decisi automaticamente dallo strumento sulla base della regione anatomica, posizionamento e caratteristiche del soggetto (tab.8).

	kV	mA/sec	Spessore (mm)	pitch
Caso 1	120	198-193/1	5	1
Caso 2	100	213-138/0,8	2,5	1
Caso 3	120	163-99/0,7-0,8	1,3	1
Caso 4	120-140	218/1,2	1,3	0,5
Caso 5	120	160/1	5	1
Caso 6	120	103-152/1	5	1

TABELLA 8: PARAMETRI TECNICI UTILIZZATI PER L'ESAME TOMOGRAFICO.

Dopo somministrazione di un mezzo di contrasto intravenoso iodato non ionico al dosaggio di 600 mg/kg, è stata ripetuta una seconda scansione total body di tutti e 6 i soggetti. Su uno dei 6, si è poi provveduto ad eseguire una biopsia eco guidata, utilizzando un Tru-Cut da 16G, per avere la conferma istologica della lesione.

3. Risultati

In tutti e 36 i casi, la biopsia non ha dato complicazioni ed ha fornito le seguenti diagnosi:

- 1- Prostata normale (n= 10);
- 2- Iperplasia prostatica benigna (n= 11);
- 3- Prostatite (n= 1);
- 4- Neoplasia prostatica maligna (adenocarcinoma in 4 casi, leiomiosarcoma in 1 caso);
- 5- Patologia mista benigna (IPB associata a prostatite e/o metaplasia n= 9) (tab.9).

	Età (anni)	Razza	Diagnosi Istopatologica
Caso 1	11	Meticcio	IPB e piccole cisti
Caso 2	10	Meticcio	IPB e piccole cisti
Caso 3	7	Meticcio	IPB
Caso 4	12	Meticcio	IPB
Caso 5	7	Meticcio	IPB
Caso 6	10	Pastore Tedesco	IPB associata ad aree di fibrosi e prostatite
Caso 7	11	Siberian Husky	IPB e modico infiltrato infiammatorio
Caso 8	9	Meticcio	IPB e moderata prostatite linfoplasmacellulare
Caso 9	11	Meticcio	IPB associata ad infiltrato infiammatorio
Caso 10	8	Meticcio	IPB
Caso 11	8	Meticcio	IPB
Caso 12	13	Meticcio	IPB
Caso 13	11	Meticcio	IPB
Caso 14	12	Meticcio	Adenocarcinoma prostatico
Caso 15	6	Jack Russell	Leiomioma prostatico
Caso 16	8	Meticcio	IPB
Caso 17	4	Pastore Tedesco	IPB associata a prostatite cronica linfocitica
Caso 18	10	Border Collie	IPB associata a prostatite
Caso 19	10	Meticcio	IPB
Caso 20	12	Meticcio	Adenocarcinoma prostatico
Caso 21	9	Border Collie	IPB associata a prostatite cronica linfoplasmacellulare
Caso 22	8	Segugio Italiano	Adenocarcinoma prostatico
Caso 23	10	Meticcio	Metaplasia squamosa associata a cisti ed a prostatite cronica linfocitica
Caso 24	7	Pastore Tedesco	Prostatite cronica multifocale associata a metaplasia
Caso 25	14	Beagle	Adenocarcinoma prostatico
Caso 26	8	Dobermann	Prostatite cronica

TABELLA 9: DIAGNOSI ISTOPATOLOGICHE DEI 26 CASI DI PATOLOGIA PROSTATICA.

Per i 10 cani normali, l'esame ecografico in B-Mode evidenziava un parenchima omogeneo, moderatamente iperecoico ed altezza compresa tra 2,0 ed i 3,5 cm. L'uretra era sempre visibile come una linea anecoica o ipoecoica nella scansione longitudinale o una struttura rotondeggiante nella scansione trasversale, circondata da una parete iperecogena (fig.44).

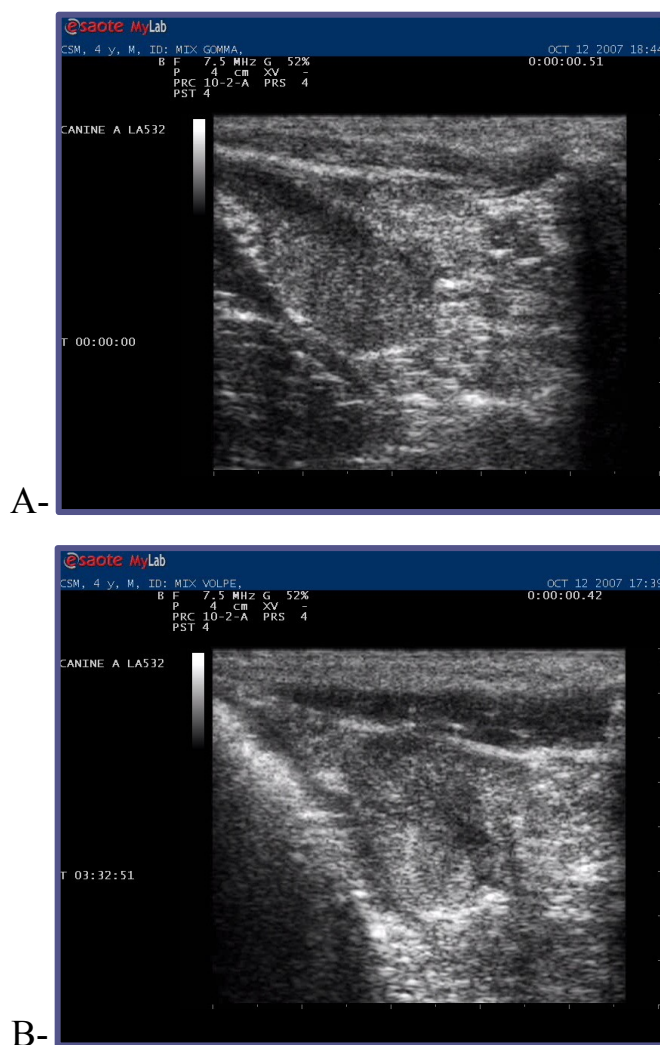


FIGURA 44: A- SCANSIONE LONGITUDINALE DELLA PROSTATA DEL CASO 4, OVE SI NOTA IL PARENCHIMA OMOGENEO E LIEVEMENTE IPERECOGENO ED AL CENTRO UNA LINEA IPOECOICA A DECORSO OBLIQUO CORRISPONDENTE ALL'URETRA, B- SCANSIONE TRASVERSALE DELLA PROSTATA DEL CASO 3, OVE, INVECE, L'URETRA È LA STRUTTURA CIRCOLARE IPOECOGENA AL CENTRO.

Mentre, i 26 cani con patologia prostatica, presentavano altezza compresa tra 3,5 e 8,5 cm, superiore, quindi, ai valori riportati in letteratura (Alan et al., 2008) e diversi pattern ecografici. I rilievi ecografici più comuni nei casi di patologia prostatica benigna erano la presenza di un parenchima disomogeneo ed in 11 casi la presenza di lesioni cistiche (fig.45).

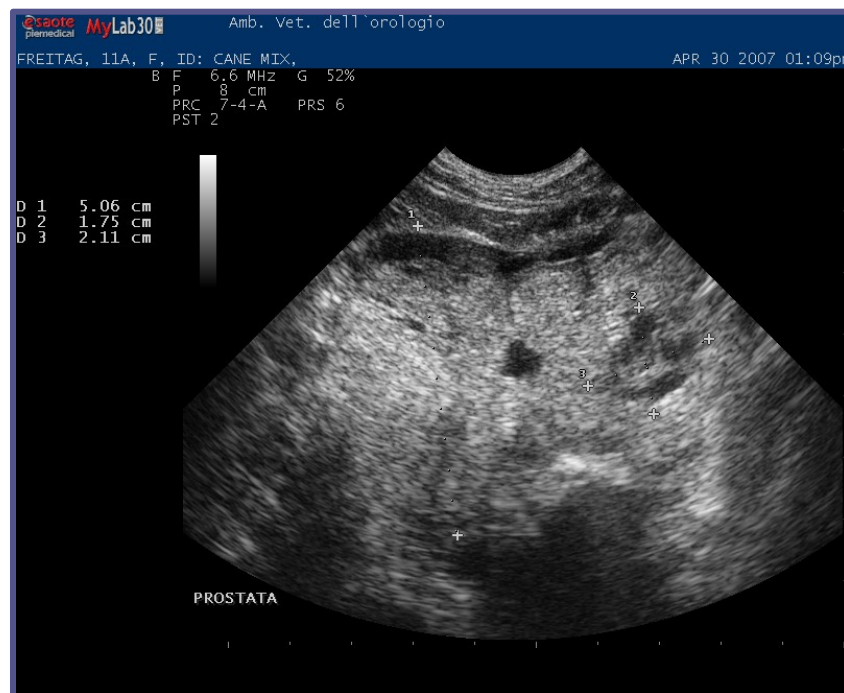


FIGURA 45: SCANSIONE LONGITUDINALE DELLA PROSTATA DEL CASO 8, AFFETTA DA IPB E PROSTATITE LINFOPLASMACELLULARE, DOVE SI NOTA UN AUMENTO DI VOLUME DELLA GHIANDOLA, UN PARENCHIMA DISOMOGENEO CON ALCUNE AREE A MARGINI MAL DEFINITI ED A CONTENUTO DA ANECOGENO A IPOECOGENO.

Inoltre, nel caso di prostatite, si evidenziava la presenza di versamento peri-prostatico in posizione ventro-craniale. Nei cani con patologia prostatica maligna, invece, si rilevavano solo prostatomegalia e parenchima omogeneo, ma nei 4 casi di adenocarcinoma prostatico erano presenti delle mineralizzazioni di grado da moderato a

marcato. Infine, nel caso di leiomiosarcoma si è notata un'area ipoecoica mal definita (fig.46).

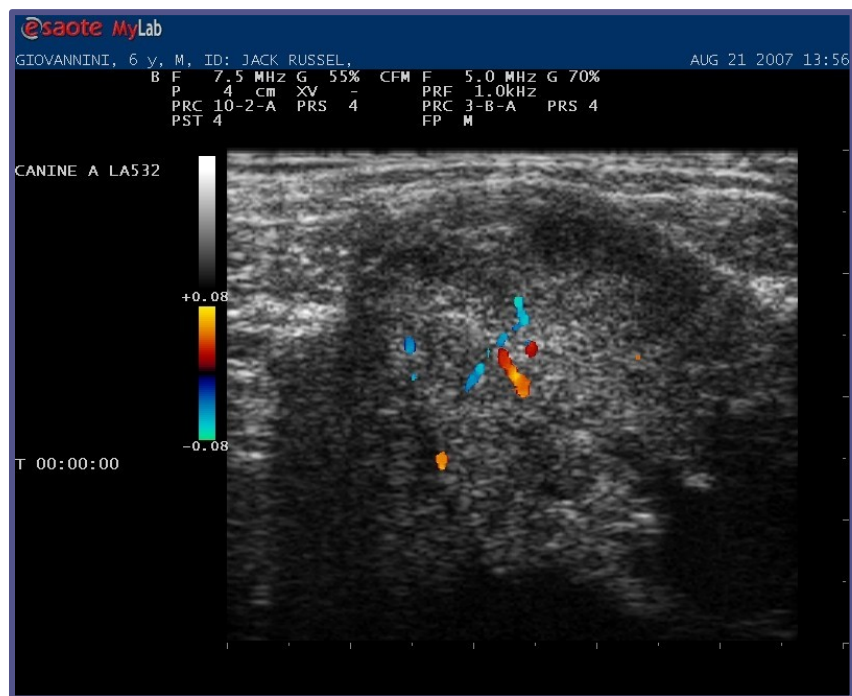


FIGURA 46: SCANSIONE TRASVERSALE DELLA PROSTATA DEL CASO 15, AFFETTO DA LEIOMIOSARCOMA. LA GHIANDOLA SI PRESENTA ETEROGENEA CON AL CENTRO UNA ZONA IPERECOGENA E VASCOLARIZZATA ED UN'AREA PIÙ VENTRALE IPOECOICA, PRIVA DI VASCOLARIZZAZIONE.

In tutti i 36 casi, l'esame eco-contrastografico è stato eseguito senza particolari difficoltà tecniche e senza rilevare reazioni avverse. Le maggiori difficoltà incontrate sono state associate alla presenza di mineralizzazioni, che spesso hanno causato l'ombra acustica posteriore, rendendo impossibile la valutazione del parenchima prostatico sottostante e alla grave prostatomegalia, che ha reso impossibile esaminare l'intera ghiandola in un'unica scansione. Inoltre, la presenza di piccole formazioni cistiche poteva alterare i valori delle curve a causa di zone all'interno dell'area di interesse prive di segnale. In

tutti i cani con prostate normali, le branche dell'arteria prostatica erano visibili sulla superficie dorso-laterale dell'organo nei primi 10-15 s dell'esame. Esse, poi, si addentravano al di sotto della capsula e si diramavano in tanti vasi più piccoli che si distribuivano nel parenchima. Durante la fase di wash-in, vi era un aumento omogeneo dell'enhancement del parenchima, mentre nel wash-out vi era una diminuzione di ecogenicità omogenea. In tutti gli studi l'uretra era visibile costantemente come una linea (scansione longitudinale) o un cerchietto (scansione trasversale) ipoecogeni, delimitata da una linea iperecogena. Durante tutta la durata degli studi, la capsula si presentava come una struttura iperecogica, in confronto al tessuto prostatico (fig.47).



FIGURA 47: IMMAGINE ECO-CONTRASTOGRAFICA DI UNA PROSTATA NORMALE (CASO 4), OVE SI NOTA LA PRESENZA DELLA CAPSULA COME UNA STRUTTURA IPERECOGENA E L'URETRA COME UNA STRUTTURA IPOECOGENA, DELIMITATA DA DUE AREE IPERECOGENE.

Per i cani normali, il PPI era in media del 16,8% ($\pm 5,8$ SD) con una mediana del 17,8%, mentre il TTP era di 33,6 ($\pm 6,4$ s) con una mediana di 34 s. Per i casi con patologie benigne, non vi erano differenze statistiche rispetto ai cani con prostate normali (tab.10).

	PPI (%)	TTP (s)
Iperplasia prostatica benigna	16,9 \pm 3,8 (mediana 15,8%)	26,2 \pm 5,8 (mediana 24,4s)
Patologia mista benigna	14,8 \pm 7,8 (mediana 12,2%)	31,9 \pm 9,7 (mediana 32,8s)
Prostatite	14,2%	25,9 s

TABELLA 10: VALORI MEDI DI INTENSITÀ DI PICCO DI PERFUSIONE (PPI) E DI TEMPO AL PICCO (TTP), REGISTRATI PER LE GHIANDOLE AFFETTE DA PATOLOGIE PROSTATICHE BENIGNE.

Per i 4 casi con adenocarcinoma, invece, i valori si presentavano notevolmente più alti rispetto a quelli rilevati per i cani normali (tab.11):

PPI (%)	TTP (s)
23,7 \pm 1,9 (mediana 24,2%)	26,2 \pm 4,8 (mediana 21,1s)

TABELLA 11: VALORI MEDI DI INTENSITÀ DI PICCO DI PERFUSIONE (PPI) E DI TEMPO AL PICCO (TTP), REGISTRATI PER GLI ADENOCARCINOMI PROSTATICI.

Infine, nel caso di leiomiosarcoma, i valori non sono comparabili statisticamente, ma si presentavano numericamente più bassi rispetto a quelli ottenuti nei cani normali (PPI 14,1% e TTP 41,3 s).

Per quanto riguarda la seconda parte della ricerca eseguita, in tutti e sei i soggetti, compreso il cane castrato, è stato possibile individuare, sia nella scansione in bianco sia dopo somministrazione di mezzo di contrasto, la prostata, anche se nel caso 6 la presenza delle ossa del bacino e degli arti pelvici ha determinato la presenza di artefatti, quali il beam hardening (fig.48).



FIGURA 48: IMMAGINE TOMOGRAFICA DELLA GHIANDOLA PROSTATICA DEL CASO 4, OVE È POSSIBILE RILEVARE LA PRESENZA DELL'ARTEFATTO DI BEAM HARDENING, CAUSATO DALLA PRESENZA DI STRUTTURE OSSEE (OSSA DEL BACINO) AD ALTA DENSITÀ.

Nel caso 1, la prostata si presentava come una struttura bilobata, con evidente solco mediano, parenchima omogeneo, della densità dei tessuti molli ed iperdenso rispetto al grasso circostante. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto endovenoso, la

ghiandola manteneva le stesse caratteristiche, ma si notava la comparsa di una struttura circolare, la cui parete prendeva contrasto, corrispondente all'uretra (fig.49). Tale quadro corrispondeva ad una prostata normale.

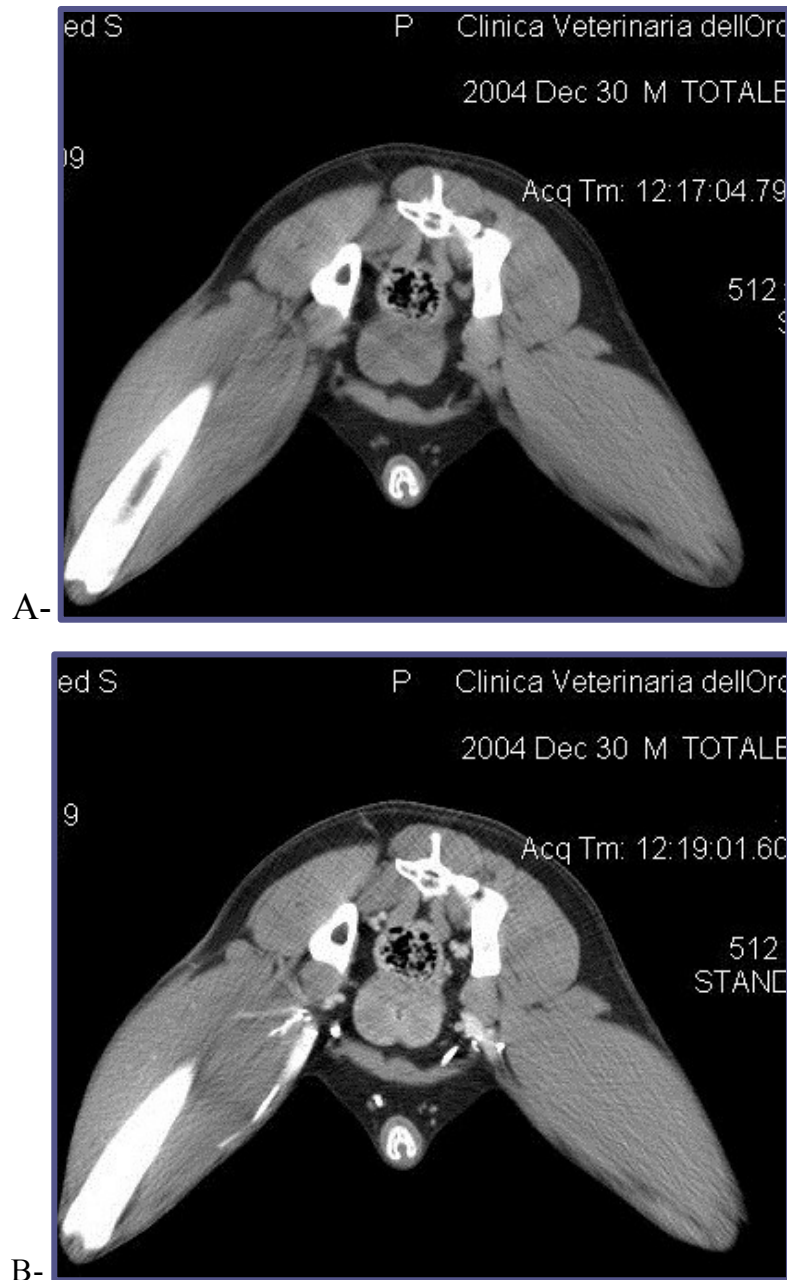


FIGURA 49: IMMAGINI TOMOGRAFICHE A- DIRETTA, B- INDIRETTA DEL CASO 1, NORMALE. LA PROSTATA SI PRESENTA A FORMA TIPICAMENTE BILOBATA, È PRESENTE IL SOLCO MEDIANO, IL PARENCHIMA OMOGENEO. DOPO SOMMINISTRAZIONE DEL MDC SI RICONOSCE UNA STRUTTURA CIRCOLARE A PARETE IPERDENSE (URETRA).

Il quadro descritto, in precedenza, si è presentato con caratteristiche molto simili anche nel caso 6, cioè nell'animale castrato, anche se dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, la ghiandola mostrava un enhancement maggiore e più uniforme (fig.50).



FIGURA 50: IMMAGINI TOMOGRAFICHE A- DIRETTA, B- INDIRETTA DELLA PROSTATA DEL CASO 6, CIOÈ DELL'ANIMALE CASTRATO. LA GHIANDOLA SI PRESENTA RIDOTTA DI VOLUME, A MARGINI BEN DEFINITI, FORMA BILOBATA E PARENCHIMA OMOGENEO.

Nel caso 2, la ghiandola prostatica si è presentata per la maggior parte contenuta all'interno del canale pelvico, aumentata di volume e margini irregolari. Il parenchima, che era lievemente disomogeneo nella scansione diretta, si è mostrato marcatamente disomogeneo nella scansione indiretta, rendendo evidente numerose aree ipodense corrispondenti a delle cisti prostatiche (fig.51). La diagnosi definitiva è stata d'iperplasia prostatica benigna associata a cisti e prostatite.

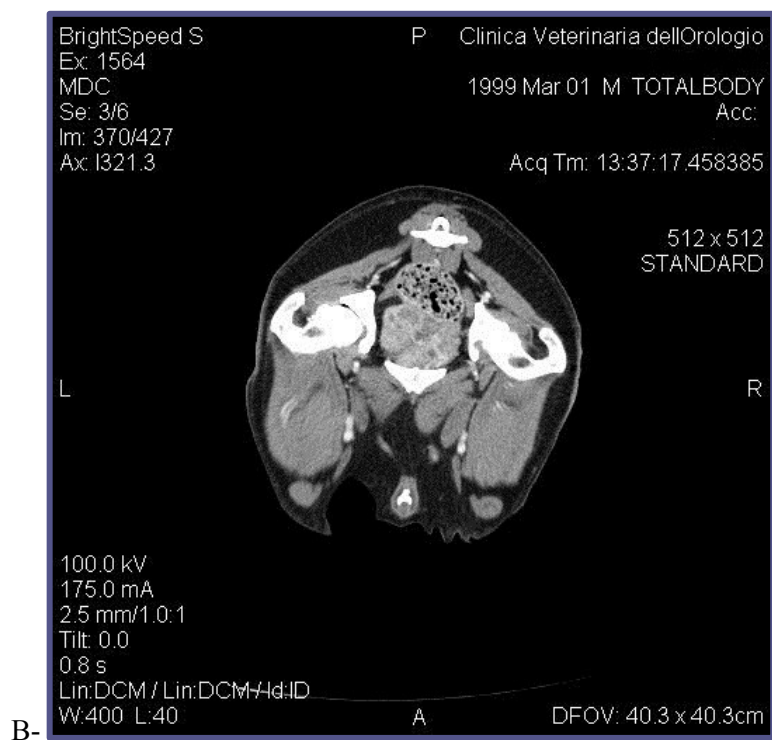
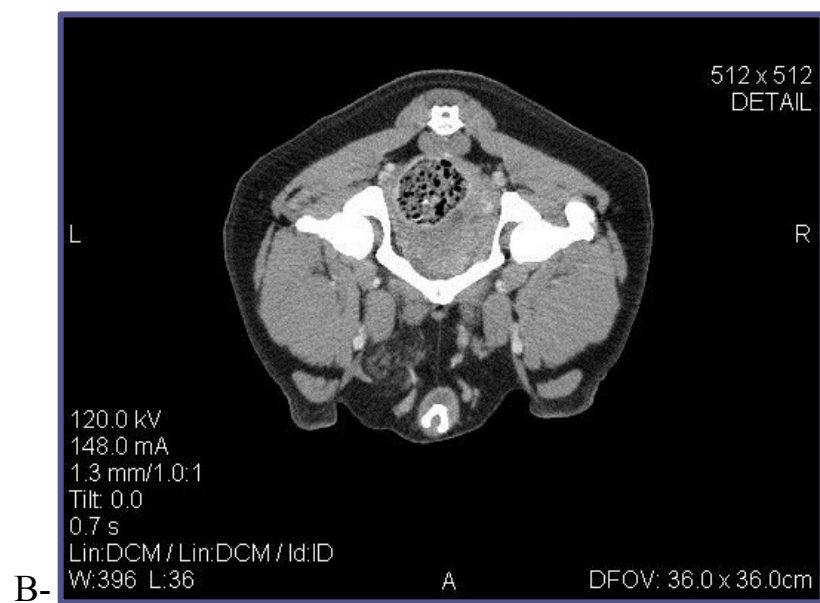
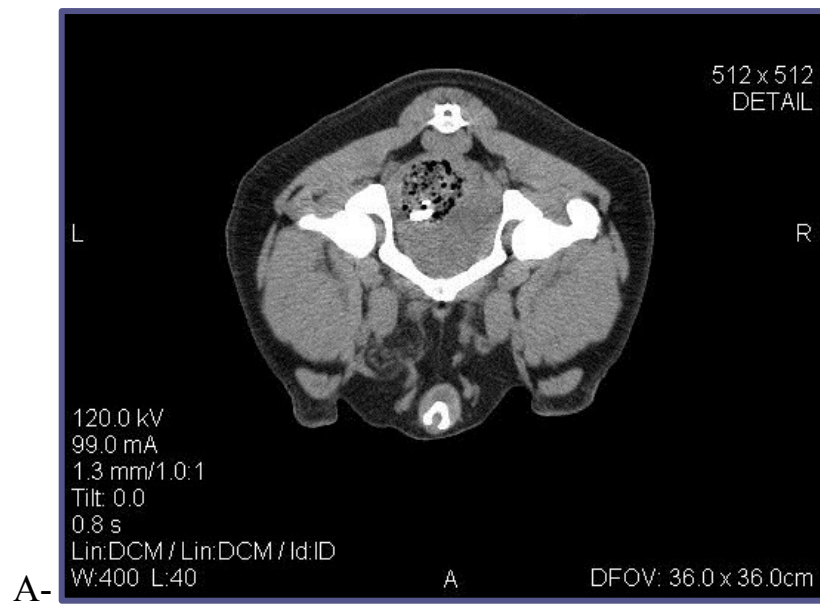


FIGURA 51: IMMAGINI TOMOGRAFICHE A- DIRETTA B- INDIRETTA DELLA PROSTATA DEL CASO 1, OVE È POSSIBILE NOTARE L'AUMENTO DI VOLUME DELLA GHIANDOLA, LA SUPERFICIE IRREGOLARE E L'ETEROGENEITÀ DEL PARENCHIMA ANCORA PIÙ EVIDENTE DOPO LA SOMMINISTRAZIONE DI MEZZO DI CONTRASTO.

Nel caso 3, la ghiandola prostatica si è presentata gravemente aumentata di volume, tanto da dislocare il colon a sinistra e da occupare tutto il canale pelvico e provocare un'ernia perineale. La forma era notevolmente irregolare ed i margini mal definiti, il parenchima estremamente eterogeneo, con numerose aree ipodense, più evidenti dopo somministrazione di mezzo di contrasto endovenoso, corrispondenti a cisti prostatiche. In questo caso, è stato possibile evidenziare anche la reattività dei linfonodi sacrali, i quali si presentavano aumentati di volume e molto eterogenei (fig.52). La diagnosi formulata, in questo caso, è stata di ernia perineale associata ad iperplasia prostatica benigna e cisti prostatiche.



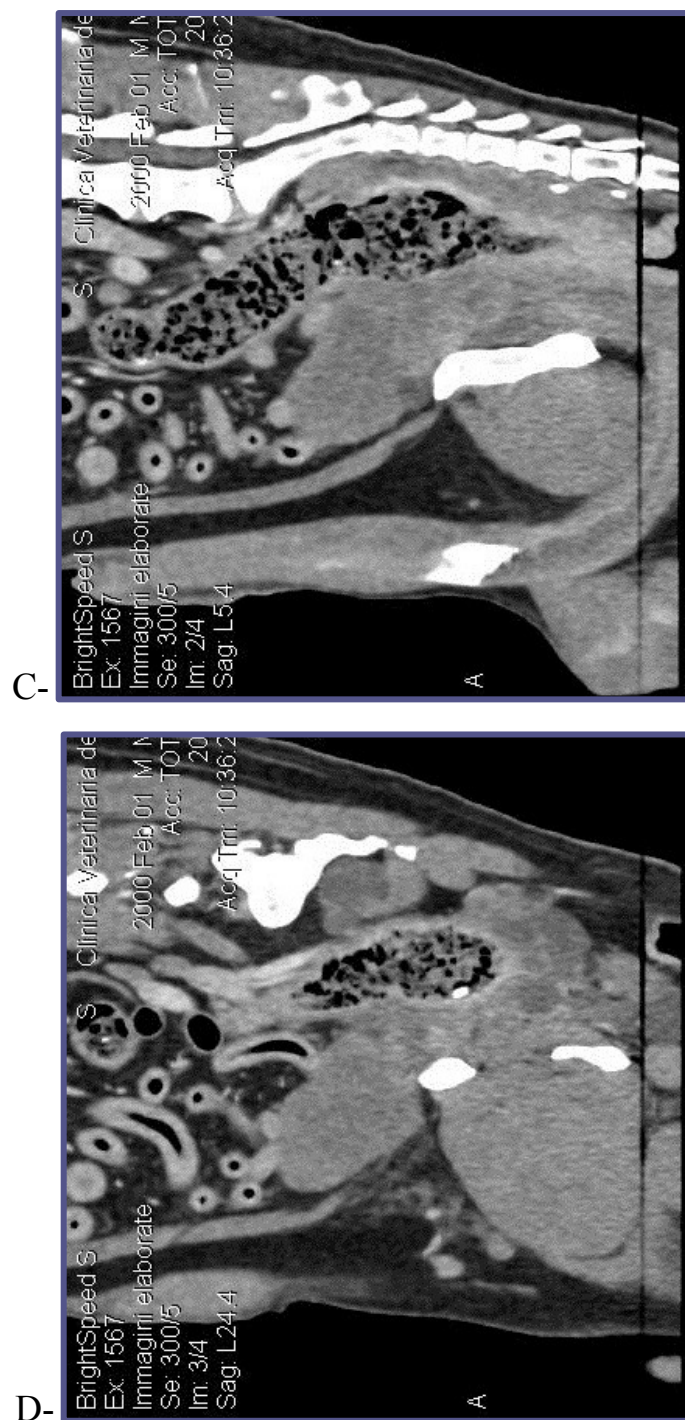
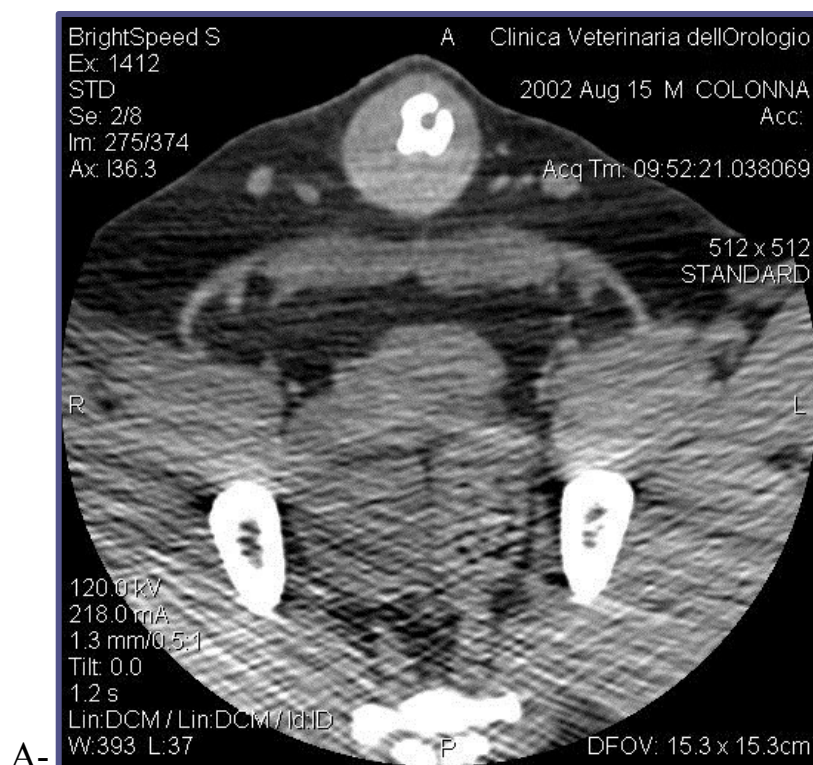


FIGURA 52: IMMAGINI TOMOGRAFICHE A- DIRETTA, B- INDIRETTA, C E D- RICOSTRUZIONE BIDIMENSIONALE DELLA GHIANDOLA PROSTATICA DEL CASO 3. LA PROSTATA SI PRESENTA DI FORMA MOLTO IRREGOLARE A MARGINI MAL DEFINITI E PARENCHIMA ESTREMAMENTE ETEROGENEO, CON NUMEROSE AREE IPODENSE. IL COLON È DISLOCATO A SINISTRA. I LINFONODI SACRALI SI PRESENTANO REATTIVI.

Nel caso 4, non è stato facile indagare la ghiandola prostatica a causa degli artefatti sopracitati, ma nonostante ciò è stato possibile identificare la ghiandola, notando l'aumento di volume notevole, che causava la dislocazione del colon a sinistra. In questo caso, si è rilevata di estremo ausilio la ricostruzione bidimensionale dell'immagine, che ha permesso di eliminare gli artefatti presenti e di poter visualizzare meglio la ghiandola e le sue lesioni. In tale immagine, infatti, si notava come l'aumento di volume sia soprattutto a carico della porzione dorsale della ghiandola e come il colon fosse dislocato lateralmente. La prostata, però, presentava margini bene definiti e d il parenchima si presentava omogeneo (fig.53). Anche in questo caso la diagnosi formulata è stata d'iperplasia prostatica.



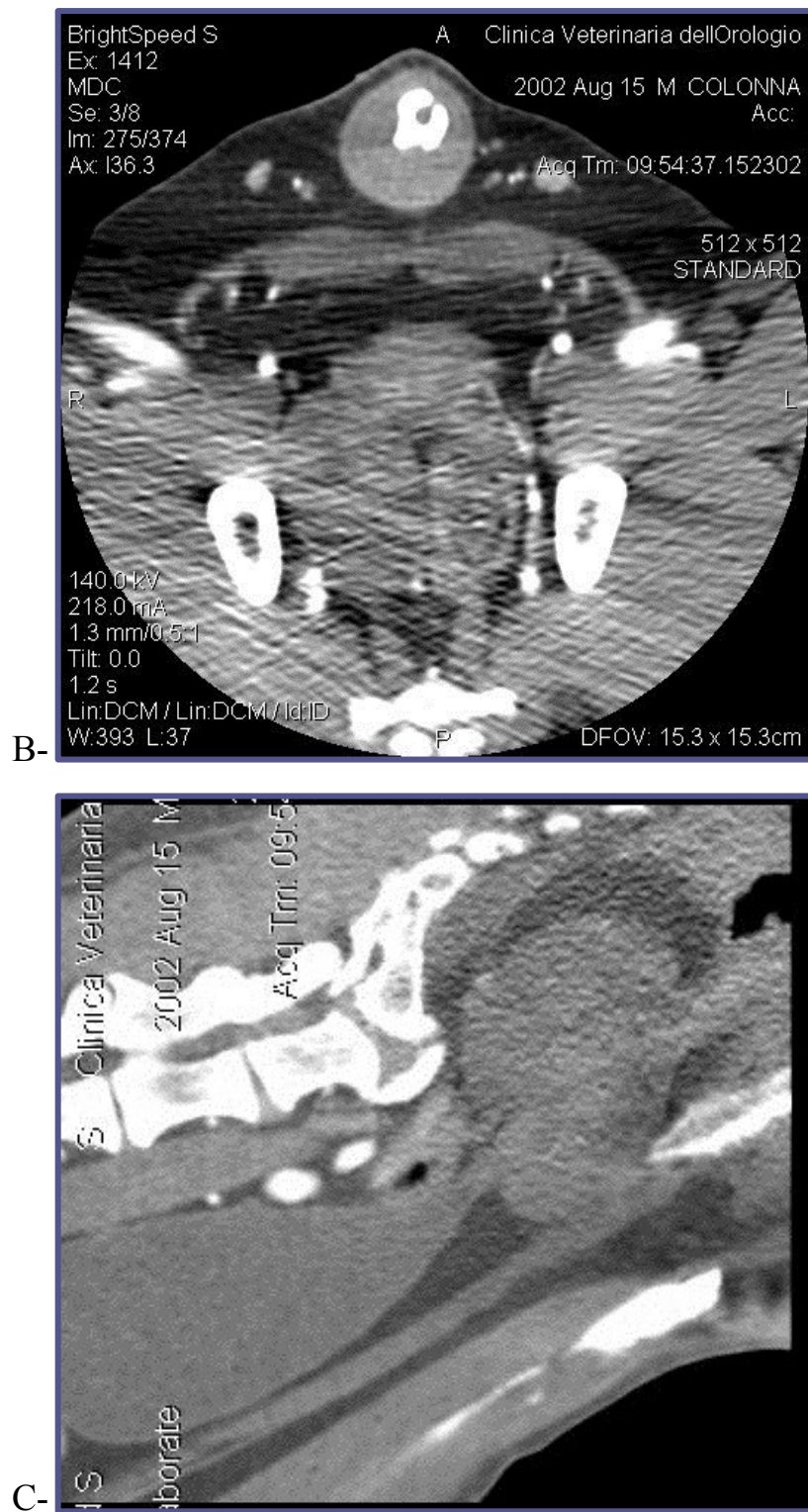
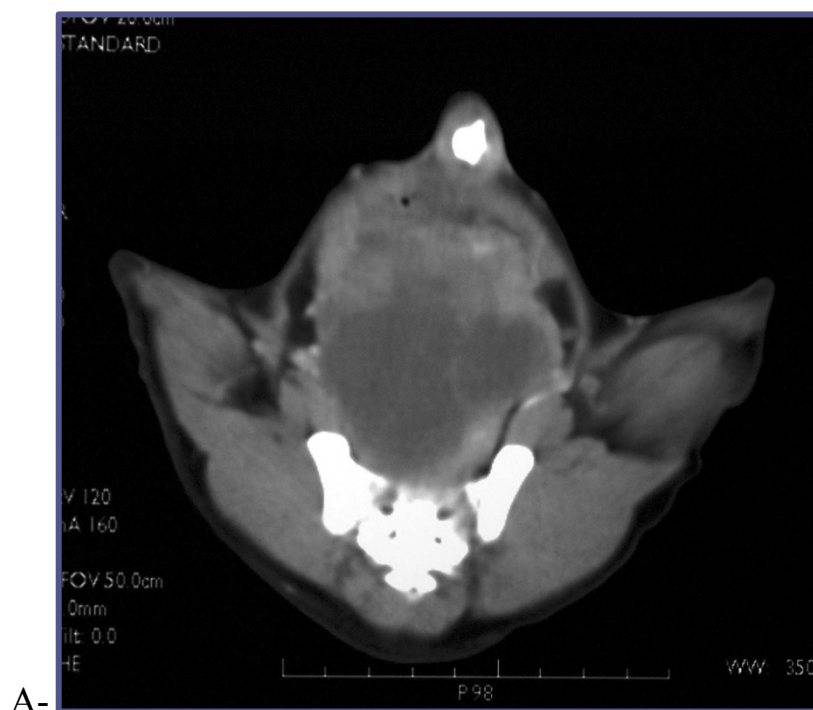
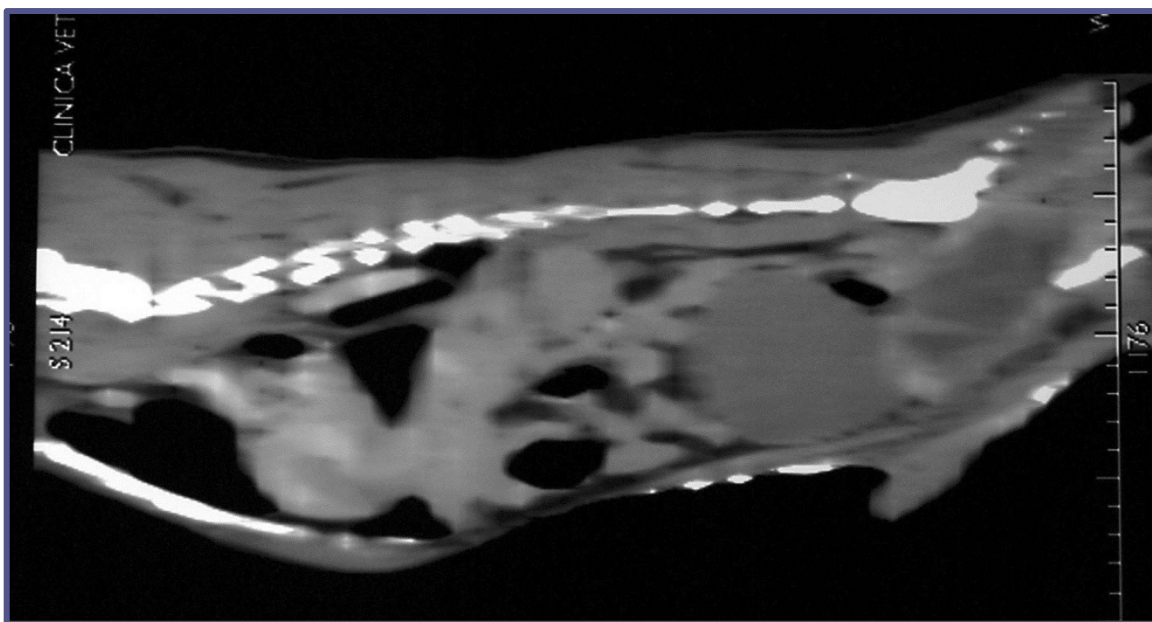


FIGURA 53: IMMAGINI TOMOGRAFICHE DELLA PROSTATA DEL CASO 4 A- DIRETTA, B- INDIRETTA, C- RICOSTRUZIONE BIDIMENSIONALE. SI NOTA LA GRAVE IPERPLASIA E LA DISLOCAZIONE A SINISTRA DELLA GHIANDOLA.

Nel caso 5, la ghiandola prostatica si è rilevata aumentata di volume, con forma e margini irregolari. Il parenchima era notevolmente disomogeneo, con all'interno due cisti di grosse dimensioni. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto, la prostata si è mostrata notevolmente disomogenea, con l'assenza di mezzo di contrasto all'interno delle cisti (fig.54). In questo caso, eseguendo la TC total body, si sono evidenziati anche alcuni noduli polmonari, rilevatisi metastasi del tumore primario prostatico, identificato come leiomiosarcoma (fig.55).





B-

FIGURA 54: A- IMMAGINE TOMOGRAFICA DELLA PROSTATA DOPO MDC, OVE SI NOTA LA PRESENZA DELLE DUE CISTI IPODENSE, CIRCONDATE DA UN SOTTILE STRATO DI TESSUTO IPERDENSO. B- RICOSTRUZIONE BIDIMENSIONALE, OVE SI PALESANO LE STESSE CARATTERISTICHE PROSTATICHE DESCRITTE IN PRECEDENZA.

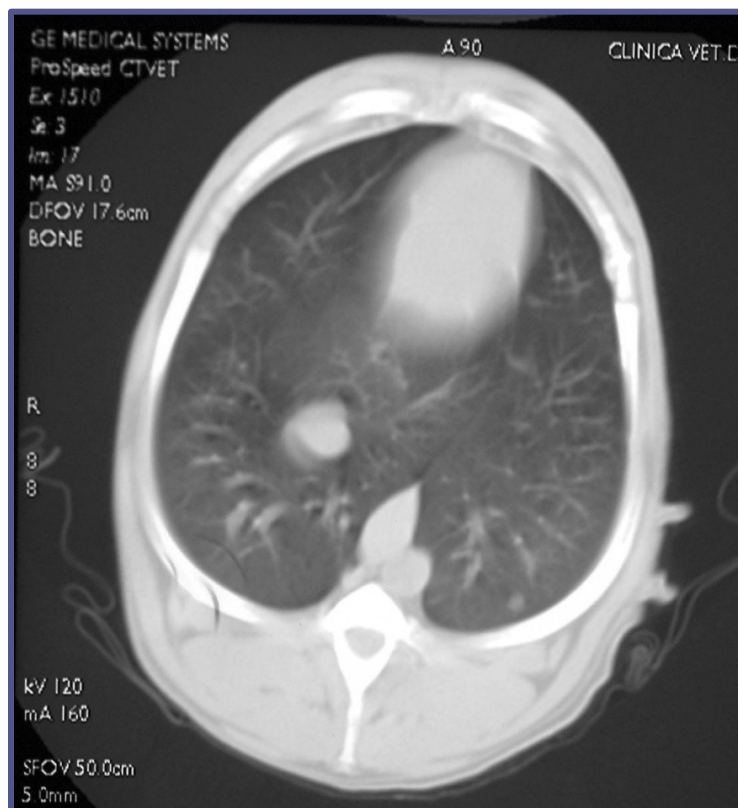


FIGURA 55: IMMAGINE TOMOGRAFICA DEL TORACE, OVE SI EVIDENZIA UN NODULO NEL POLMONE SINISTRO.

4. Discussione

A tutt'oggi, risulta essere molto comune nella pratica clinica l'impiego dell'esame ecografico per studiare e diagnosticare le patologie prostatiche nel cane. Infatti, l'esame eseguito in B-mode permette di misurare e registrare le dimensioni prostatiche, documentare la presenza di cisti prostatiche e paraprostatiche, valutare alterazioni dell'ecostruttura ed individuare il coinvolgimento delle strutture adiacenti. Ciò nonostante, posso rilevare in accordo con la letteratura la mancanza di pattern patognomoniche delle diverse patologie prostatiche e l'estrema difficoltà di distinguere tra lesioni benigne e maligne (Matoon & Nyland, 2002). Ed è proprio riconoscendo tali limiti dello studio ecografico che si è pensato di approfondire l'esame, utilizzando il MDC ecografico. Tale tecnica è già ampiamente utilizzata e standardizzata in medicina umana, dove uno studio condotto da Unal et al. ha permesso di identificare il 68-79% di tumori aventi dimensioni maggiori ai 5 mm, utilizzando il CEUS associato allo studio in Power Doppler tridimensionale trans rettale (3DPD) (Unal, Sedelaar, Van Leenders, Wijkstra, Debruyne, & De la Rosette, 2000). Nonostante la patologia prostatica nel cane differisca da quella umana lo scopo del presente progetto di ricerca è stato quello di applicare il CEUS allo studio della ghiandola prostatica del cane, rilevare ed annotare i dati raccolti e valutare la perfusione prostatica sia in animali sani sia in quelli con patologia. Dai primi dati raccolti, è possibile asserire che non vi sono differenze significative di perfusione tra prostate affette da patologie benigne e quelle normali

(Russo, Vignoli, Catone, Rossi, Attanasi, & England, 2009). Tale rilievo è probabilmente dovuto al fatto che tali patologie hanno un decorso lento e determinano scarse alterazioni istologiche nel corso degli anni (Vignoli, et al., 2011). Mentre, da una valutazione soggettiva dei dati, è stato possibile rilevare differenze di perfusione tra organi affetti da tumore e quelli normali. Infatti, nel caso di carcinoma prostatico, la perfusione della ghiandola è risultata nettamente aumentata rispetto a quella registrata per lo stesso organo in condizioni fisiologiche, mentre nell'unico caso di leiomiosarcoma, la perfusione è stata nettamente minore. Purtroppo, tali dati non hanno rilevanza statistica a causa dell'esiguità dei casi, ma si accordano perfettamente con ciò che è stato rilevato utilizzando il MDC ecografico in altri organi. Infatti, è riportato in letteratura che i carcinomi epatici e squamo cellulari presentino wash-in e wash-out più rapidi a causa della loro intensa vascolarizzazione, mentre i sarcomi presentano wash-in e wash-out più lenti e meno intensi a causa di una minor vascolarizzazione (Ohlert, Wergin, Rohrer Bley, Del Chicca, Luluhová, & al., 2010). I risultati, quindi, di tale lavoro sono veramente incoraggianti, dimostrando che lo studio ecografico con MDC è superiore alla tecnica B-mode nell'individuare e diagnosticare le lesioni prostatiche. Nonostante gli indubbi pregi di tale tecnica, però, occorre analizzare e discutere alcuni limiti, che si sono presentati durante lo svolgimento della ricerca. Tra questi, i più importanti si sono rilevati la presenza di mineralizzazioni all'interno del parenchima che non permettono il passaggio del fascio ultrasonoro e la prostatomegalia che impedisce di

visualizzare l'organo in un unico campo. Per questi motivi, tale tecnica si deve associare ad altre metodiche di diagnostica per immagini, come ad esempio la tomografia computerizzata. Dai casi esaminati nel presente lavoro, si è potuto dedurre in accordo con quanto riportato in letteratura che l'esame tomografico è di estremo ausilio nello studio della ghiandola prostatica, poiché permette di visualizzarla completamente, sia nel caso le lesioni si estendano nel canale pelvico, sia nel caso raggiunga dimensioni ragguardevoli (Dimitrov, Yonkova, Vladova, & al., 2010). Con tale tecnica è, quindi possibile ovviare ad alcuni limiti presentati dallo studio ecografico. Infatti, nello studio ecografico si rende impossibile visualizzare le porzioni più caudali della ghiandola, a causa del cono d'ombra causato dalle ossa pelviche, e visualizzare in un'unica scansione tutta la ghiandola, se vi è una grave iperplasia (Zohil & Castellano, 1995). Inoltre, lo studio tomografico permette di stabilire con maggior precisione, rispetto sia all'esame radiografico che ecografico, i rapporti esistenti con le strutture adiacenti, l'eventuale dislocazione dorsale del retto e craniale della vescica, il coinvolgimento dei linfonodi iliaci e/o sacrali ed eventuali lesioni vertebrali. Come riportato nello studio di Lee et al., la tomografia computerizzata si è dimostrata più sensibile rispetto alla radiografia nell'individuare alterazioni di densità della ghiandola e la somministrazione di contrasto di contrasto è un valido ausilio nell'individuare le aree ipoperfuse (Lee, Shimizu, Kishimoto, & al., 2011). Nonostante ciò, però, risulta meno sensibile rispetto all'ultrasonografia nello studio della struttura ghiandolare. Infatti, ecograficamente è

possibile studiare il tessuto ghiandolare, la capsula e il decorso dell'uretra, mentre tomograficamente è possibile semplicemente valutare la forma individuare il solco mediano e rilevare disomogeneità parenchimale in corso di patologia (Lee, Shimizu, Kishimoto, & al., 2011). Un ulteriore vantaggio della tomografia computerizzata rilevato nel nostro lavoro, è stato la possibilità di studiare in un'unica scansione tutto l'animale, individuando il coinvolgimento metastatico di distretti anche lontani, come si è verificato nel caso del leiomiomasarcoma, ove erano presenti metastasi polmonari (Bacci, et al., 2010). A ciò va aggiunto, che grazie all'impiego TC di V generazione, l'acquisizione delle immagini è molto rapida, riducendo notevolmente i tempi di anestesia. Di contro, però, occorre prestare particolare attenzione al posizionamento del paziente ed alla finestra utilizzata, al fine di ridurre la presenza di artefatti, quale il beam hardening ed il low density artifacts. Infatti, la presenza delle ossa del bacino e pelviche determina un indurimento del fascio, causando la comparsa di strisce iperdense nelle strutture sottostanti, mentre l'utilizzo di raggi X troppo molli, determina la comparsa di strisce ipodense.

Si può, infine, concludere che entrambe le tecniche di diagnostica per immagini esaminate presentano prospettive di applicazione promettenti e, nonostante il numero di casi sia ancora esiguo, permettono di fornire indicazioni molto più precise ed esaurienti rispetto alle tecniche classiche fino ad ora utilizzate. Si rende doverosa, quindi, la

precisazione che tale studio è un punto di partenza per altre ricerche che forniscano ulteriori dati ed informazioni, sulle tecniche in esame.

Bibliografia

- Aggarwal, S., Ricklis, R., William, S., & al. (2006). Comparative study of PMSA expression in the prostate mouse, dog, monkey and human. *The prostate* , 66, 903-910.
- Aigner, F., Pallwein, L., Mitterberger, M., & al. (2008). Contrast-enhanced ultrasonography using cadence-contrast pulse sequencing technology for target biopsy of the prostate. *BJUI* , 103, 458-463.
- Albouy, M., Sanquer, A., Maynard, L., & al. (2008). Efficacies of osaterone and delmadinone in the treatment of benign prostatic hyperplasia in dogs. *Vet Rec* , 163, 179.
- Al-Omari, R., Shidaifat, F., & Dardaka, M. (2005). Castration induced changes in dog prostate gland associated with diminished activin and activin receptor expression. *Life Sciences* , 77, 2752-2759.
- Atalan, G., Holt, P., & Barr, F. (1999). Ultrasonographic estimation of prostate size in normal dogs and relationship to bodyweight and age. *J Small Anim Practice* , 40 (3), p. 119-122.
- Atalan, G., Holt, P., Barr, F., & Brown, P. (1999). Ultrasonographic estimation of prostatic size in canine cadavers. *Research in Veterinary Science* , 67, 7-15.

- Bacci, B., Vignoli, M., Rossi, F., Gallorini, F., Terragni, R., Laddaga, E., et al. (2010). Primary prostatic leiomyosarcoma with pulmonary metastases in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* , 46, p. 103-106.
- Bamberg-Thalen, B., & Linde-Forsberg, C. (1992). The effects of medroxyprogesterone acetate and ethinylestradiol on hemogram, prostate, testes and semen quality in normal dogs. *Zentralbl Veterinarmed A* , 39, 264.
- Barone, R. (1994). B-Arteria iliaca interna. In B. R., *Anatomia comparata dei mammiferi domestici* (Vol. 5° Angiologia, p. 352-355). Bologna: Edagricole.
- Barone, R. (1994). Ghiandole annesse all'uretra: prostata. In R. Barone, *Anatomia comparata dei mammiferi domestici* (Vol. 4, p. 156-165). Bologna: Edagricole.
- Barsanti, J., & D.R., F. (1986). Canine prostatic disease. *Vet Clin North Am* , 16, p. 587-599.
- Bartlett, D. (1962). Studies on dog semen: II biochemical characteristics. *J Reprod Fertil* , 3, 190-205.
- Bell, F., Klausner, J., Hayden, D., & al., e. (1995). Evaluation of serum and seminal plasma markers in the diagnosis of canine prostatic disorders. *J Vet Intern Med* , 9, 149-153.

Bell, F., Klausner, J., Hayden, D., Lund, F., & Johnston, S. (1991). Clinical and pathologic features of prostatic adenocarcinoma in sexually intact and castrated dogs: 31 cases (1970-1987). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* , 199, p. 1623-1630.

Benazzi, C. (2002). Sistema genitale maschile. In M. P.S., *Patologia sistemica veterinaria* (p. 989-995). Bologna: Edagricole.

Berry, S., Strandberg, J., Saunders, W., & al. (1986). Development of canine benign prostatic hyperplasia with age. *Prostate* , 9, 363-373.

Boland, L. E., Hardie, R. J., Gregory, S. P., & Lamb, C. R. (2003). Ultrasound guided percutaneous drainage as the primary treatment for prostatic abscesses and cysts in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* , 39, p. 151-159.

Bosu, W. (2003). Malattie della prostata. In A. S. (A cura di), *Manuale Merck Veterinario* (8 th ed., p. 1028-1031).

Bradbury, C. A., Westropp, J. L., & Pollard, R. E. (2009). Relationship between prostatomegaly, prostatic mineralization and cytologic diagnosis. *Vet Radiol & Ultrasound* , 50, p. 167-171.

Brendler, C., Berry, S., Ewing, L., McCullough, A., Cochran, R., & al. (1983). Spontaneous Benign Prostatic Hyperplasia in the Beagle. *J. Clin. Invest.* , 71, 1114-1123.

- Bruschini, H., Schmidt, R., & Tanagho, E. (1978). Neurologic control of prostatic secretion in the dog. *Invest. Urol.* , 15 (4), 288-290.
- Bryan, J., Keeler, M., Henry, C., & al., e. (2007). A population study of neutering status as a risk factor for canine cancer prostate cancer. *The Prostate* , 67, 1174-1181.
- Calladia, F., Campani, R., Bottinelli, O., Bozzini, A., & Sommaruga, M. (1998). Ultrasound contrast agents: Basic principles. *Eur. J. Radiol.* , 27 (S2), p. S157-S160.
- Cartee, R., Rumph, P., Kenter, D., & al., e. (1990). Evaluation of drug-induced prostatic involution in dogs by transaddominal B-mode ultrasonography. *Am J Vet Res* , 51 (11), 1773-1778.
- Chevalier, S., McKercher, G., & Chapdelade, A. (1991). Serum and prostatic growth-promoting factors for steroid-independent epithelial cells of adult dog prostate. *Prostate* , 19 (3), 207-220.
- Chew, J., & DiBartola, S. (1980). Interpretazione dell'analisi dell'urina. In J. Chew, & S. DiBartola, *L'interpretazione dell'esame urine nel cane e nel gatto* (M. Caldin, Trad., p. 23-44). St. Louis: Ralstom Purina Company.
- Clements, J. (1989). The glandular kallikrein family of enzymes: tissue specific expression and hormonal regulation. *Endocrine Reviews* , 10, 393-419.

- Cornell, K., Bostwick, D., Cooley, D., & al., e. (2000). Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostate carcinoma: a retrospective analysis of 76 cases. *The Prostate* , 45, 173-183.
- Correas, J., Bridal, L., Lesavre, A., Mejean, A., Claudon, M., & Helenon, O. (2001). Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance and artifacts. *Eur. Radiol.* , 11, p. 1316-1328.
- Costello, M. (2009). The male reproductive system. In R. O'Brien, & F. Barr, *BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging* (p. 237-243). BSAVA.
- Cowan, L., Barsanti, J., Brown, J., & Jain, A. (1991). Effects of bacterial infection and castration on prosatic tissue zinc concentration in dogs. *Am J Vet Res* , 52 (8), p. 1262-1264.
- Davidson, A., & Baker, T. (2009). Reproductive Ultrasound of the Dog and Tom. *Topics in Companion Animal Medicine* , 24 (2), p. 64-70.
- De Benedetti, A. (2004). Ipofisi. In G. Aguccini, V. Beghelli, & L. Giulio, *Fisiologia degli animali domestici con elementi di etologia* (p. 668-687). Torino: UTET.
- Debiak, P., & Balicki, I. (2009). Diagnostic imaging of the canine prostate gland subject to its location and size. *Bull Vet Ist Pulway* , 53, p. 313-317.

Dimitrov, R., Yonkova, P., Vladova, D., & al., e. (2010). Computed Tomography Imaging of the topographical anatomy of canine prostate. *Trakia Journal of Sciences* , 8 (2), 78-82.

Dorfman, M., & Barsanti, J. (1998). Le malattie della prostata nel cane. *Veterinaria* , 12 (4), p. 59-71.

Dorfman, M., Barsanti, J., & Budsberg, S. (1995). Enrofloxacin concentrations in dogs with normal prostate and dogs with chronic bacterial prostatitis. *Am J Vet Res* , 56, 386.

Dube, J., Lazure, C., & Tremblay, R. (1986). Dog prostate arginina esterasi is related to human prostate-specific antigen. *Clin Invest Med* , 1986, 51-54.

Dunque, J., Marcia-Garcia, B., Ruiz Tapia, P., Ortega Ferrusola, C., Zaragoza, C., Barrera, R., et al. (2010). Two unusual cases of canine prostatitis: prostatitis in a castrated dog and preputial oedema in a intact male. *Reprod Dom Anim* , 45, p. e199-e200.

England, G., & Allen, W. (1990). An investigation into the origin of the first fraction of the canine ejaculate. *Res Vet Sci* , 49, 66-70.

Evans, H., & Christensen, G. (1979). The prostate gland. In H. Evans, & G. Christensen, *Miller's Anatomy of the dog* (2 th ed., p. 565-566). Philadelphia: WB Saunders Co.

Feeney, D., Johnston, G., & Klausner, J. (1987). Canine prostatic disease-comparison of radiographic appearance with morphologic and microbiologic findings: 30 cases (1981-1985). *J Am Vet Med Assoc* , 190, p. 1018.

Feeney, D., Johnston, G., Klausner, J., Perman, V., Leininger, J., & Tomlinson, M. (1987). Canine prostatic disease--comparison of ultrasonographic appearance with morphologic and microbiologic findings: 30 cases (1981-1985). *J Am Vet Med Assoc* , 190 (8), 1027-1034.

Feldman, E., & Nelson, R. (2004). Prostatitis. In N. R. Feldman E.C., *Canine and feline endocrinology and reproduction* (p. 977-985). Philadelphia: Saunders.

Forsberg, F., Johnson, D., Merton, D., & al. (2002). Contrast-enhanced transrectal ultrasonography of a novel canine prostate cancer model. *J Ultrasound Med* , 21 (9), 1003-1013.

Forsberg, F., Shi, W., & Goldberg, B. (2000). Subharmonic imaging of contrast agents. *Ultrasonics* , 38, 93-98.

Francey, T. (2010). Prostatic Diseases. In E. S. E.C., *Textbook of veterinary internal medicine diseases of the dog and the cat* (7th edition ed., Vol. 2, p. 2047-2058). St.Louis: Elsevier.

Frenette, G., Dube, J., Marconette, J., & al. (1983). Effects of castration and steroid syntheesis on the activity of some hydrolitic enzymes in the dog prostate. *Prostate* , 4, 206-210.

Gallardo, F., Mogas, T., Barò, T., & al. (2007). Expression of androgen, oestrogen alfa and beta, and progesterone receptors in the canine prostate: differences between normal,inflamed, hyperplastic and neoplastic glands. *J Comp Path* , 136, 1-8.

Gloyna, R., Siiteri, P., & Wilson, J. (1970). Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. II The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic canine prostate and the effect of the dihydrotestosterone on prostate growth in the dog. *J Clin Invest* , 49, 1746.

Gobello, C., Castex, G., & Corrada, Y. (2002). Serum and seminal markers in the diagnosis of the genital tract of the dog: a mini-review. *Theriogenology* , 57, 1285-1291.

Greis, C. (2004). Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). *Eur Radiol Suppl* , 14 (suppl8), P11-P15.

Grieco, V., Riccardi, E., Rondena, M., & al. (2006). The distribution of oestrogen receptors in normal, hyperplastic and neoplastic canine prostate, as demonstrated immunohistochemically. *J Comp Pathol* , 135, 11.

Gunzel-Apel, A., Mohrke, C., & Poulsen Nautrup, C. (2001). Colour-Coded and Pulsed Doppler sonography of the canine testis, epididymis and prostate gland: physiological and pathological findings. *Reprod Dom Anim* , 36 (5), p. 236-240.

Haers, H., & Saunders, J. (2009). Review of clinical characteristics and application of contrast-enhanced ultrasonography in dogs. *J Am Vet Med Assoc* , 234 (4), p. 460-470.

Hagen, E., Forsberg, F., Aksnes, A., & al. (2000). Enhanced detection of blood flow in the normal canine prostate using an ultrasound contrast agent. *Invest Radiol* , 35 (2), 118-124.

Hathcock, J., & Stickle, R. (1993). Principles and concepts of computed tomography. *Vet. Clin. North Am: Small Anim. Pract.* , 23 (2), 399-415.

Hayward, N. (2006). Practical guide to imaging abdominal masses. *In Practice* , 28, 84-93.

Hecht, S. (2008). Male Reproductive Tract. In D. Penninck, & M. D'Anjou, *Atlas of small animal ultrasonography* (p. 417-429).

Holt, P. (2009). Malattie della prostata. In P. Holt, *Urologia del cane e del gatto: indagini, diagnosi e trattamento* (E. Febbo, Trad., p. 91-105). Abbiategrasso(MI): Edizioni Veterinarie.

Hornbuckle, W., MacCoy, D., Allan, G., & al., e. (1978). Prostatic disease in the dog. *Cornell Vet* , 68 (suppl 7), 284-305.

Isaacs, W., & Coffey, D. (1984). The predominant protein of canine seminal plasma is an enzyme. *J. Biol. Chem.* , 259, 11520-11526.

Johnston, S., Kamolpatana, K., Root-Kustritz, M., & Johnston, G. (2000). Prostatic disorders in the dog. *Anim Repro Sci* (60-61), p. 405-415.

Kamolpatana, K., Johnston, G., & Johnston, S. (2000). Determination of canine prostatic volume using transabdominal ultrasonography. *Vet Radiol Ultrasound* , 41 (1), 73-77.

Kealy, J., & McAllister, H. (2011). Computed Tomography. In J. Kealy, & H. McAllister, *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat* (5th ed., p. 8-9). St. Louis: Saunders.

Kevin, K., & McAllister, H. (2011). The Prostate Gland. In K. Kevin, & H. McAllister, *Diagnostic Radiology and Ultrasound of the Dog and Cat* (p. 175-181). St. Louis: Sanders.

Krawiec, D., & Heflin, D. (1992). Study of prostatic disease in dogs: 177 cases (1981-1986). *J Am Vet Med Assoc* , 200 (8), 1119-1122.

- Kuiper, H. (2010). Sviluppo gonadico e disturbi della differenziazione sessuale. In A. Koistra, & S. Rijmberk, *Endocrinologia clinica del cane e del gatto* (F. Fracassi, Trad., 2th ed., p. 161-173).
- Lai, C.-L., Van den Ham, R., Van Leenders, G., Van der Lugt, J., & Teske, E. (2008). Comparative characterization of the canine normal in intact and castrated animals. *The Prostate* , 68, p. 498-507.
- Lattimer, J. C., & Essman, S. C. (2007). The prostate gland. In D. Thrall, *Textbook of veterinary diagnostic radiology* (5th edition ed., p. 729-737). St. Louis: Saunders.
- Leav, I., & Ling, G. (1968). Adenocarcinoma of the prostate gland. *Cancer* , 22, 1329-1345.
- Lee, K., Shimizu, J., Kishimoto, M., & al., e. (2011). Computed tomography of the prostate gland in apparently entire dogs. *Journal of Small Animal Practice* , 52, 146-151.
- LeRoy, B., & Northrup, N. (2009). Prostate cancer in dogs: Comparative and clinical aspects. *The Veterinary Journal* , 180, p. 149-162.
- Ling, G., Branam, J., Ruby, A., & al. (1983). Canine prostatic fluid: techniques of collection, quantitative bacterial culture and interpretation of results. *J Am Vet Med Assoc* , 183, 201.

- Matoon, J., & Nyland, T. (2002). Prostate and testes. In J. Matoon, & T. Nyland, *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (Vol. 2th edition, p. 250-266). W.B. Saunders Company.
- Memon, M. (2007). Common causes of male dog infertility. *Theriogenology* , 68, 322-328.
- Meyers-Wallen, V. (1993). Genetics of sexual differentiation and anomalies in dogs and cats. *J Reprod Fertl Suppl* , 47, p. 441-452.
- Miyagawa, T., Tsutsumi, M., Matsumura, T., Kawazoe, N., Ishikawa, S., Shimokama, T., et al. (2009). Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol* , 39 (6), p. 394-398.
- Mukaratirwa, S., & Chitura, T. (2007). Canine subclinical prostatic disease: histological prevalence and validity of digital rectal examination as a screening test. *J S Afr Vet Assoc* , 78 (2), p. 66-68.
- Obradovivich, J., Walshaw, J., & Goulland, E. (1987). The influence of castration on the development of prostatic carcinoma in the dog. 43 Cases (1978-1995). *J Vet Intern Med* , 1, p. 183-187.
- Ohlert, S., Wergin, M., Rohrer Bley, C., Del Chicca, F., Lalahovà, D., & al. (2010). Correlation of quantified contrast-enhanced Power Doppler ultrasonography with

immunofluorescent analysis of microvessel density in spontaneous canine tumors. *The Veterinary Journal* , 183, p. 58-62.

Ohlerth, S., Ruefli, E., Poirier, V., & al. (2007). Contrast harmonic imaging of the normal canine spleen. *Vet Radiol & Ultrasound* , 48 (5), 451-456.

Paclikova, K., Kohout, P., & Vlasin, M. (2006). Diagnostic possibilities in the management of canine prostatic disorders. *Veterinarni Medicina* , 51, 1-13.

Parkinson, T. (2008). Riproduzione negli animali maschi. In D. Noakes, T. Parkinson, & G. England, *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetric* (p. 649-671). Philadelphia: Saunders.

Parry, N. M. (2007). The canine prostate gland: Part 1. Non-inflammatory diseases. *UK Vet* , 12 (1), p. 1-5.

Reeves, D., Rowe, R., Snell, M., & al. (1972). Further studies on the secretion of antibiotics in the prostatic fluid of the dog. *Proc second Nati Symp Urin Tract Infec* , 197-205.

Renfrew, H., Barrett, E. L., & K.J., B. (2008). Radiographic and ultrasonographic features of canine paraprostatic cystitis. *Vet Radiol & Ultrasound* , 49, p. 444.

Rohleder, J., & Jones, J. (2002). Emphysematous prostatitis and carcinoma in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* , 38, 478-481.

- Ruel, Y., Barthez, P., Mailles, A., & Begon, D. (1998). Ultrasonographic evaluation of the prostate in healthy intact dogs. *Vet Radiol & Ultrasound* , 39 (3), p. 212-216.
- Russo, M., Vignoli, M., Catone, G., Rossi, F., Attanasi, G., & England, G. (2009). Prostatic perfusion in the dog using contrast-enhanced Doppler ultrasound. *Reprod Dom Anim* , 44 (suppl. 2), 334-335.
- Senger, P. (2002). Endocrinology of the male and spermatogenesis . In S. P.L., *Pathways to pregnancy and parturition: current conceptions* (p. 214-239). Washington: Inc.
- Sirinarumitr, K. (2009). Medical Treatment of benign prostatic hypertrophy and prostatitis in dogs. In J. Bonagura, & D. Twedt, *Kirk's current veterinary therapy XIV* (p. 1046). St. Louis: Saunders.
- Sirinarumitr, K., Sirinarumitr, T., Johnston, S., & al., e. (2002). Finasteride-induced prostatic involution by apoptosis in dogs with benign prostatic hypeplasia. *Am J Vet Res* , 63, 495.
- Smith, J. (2008). Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis and treatment. *Theriogenology* , 70, p. 375-383.
- Stefanov, M. (2004). Extraglandular and intraglandular vascularization of canine prostate. *Microscopy Research and Technique* , 63, 188-197.

Szatmari, V., Harkanyi, Z., & Voros, K. (2003). A review of nonconventional ultrasound techniques and contrast-enhanced ultrasonography of noncardiac canine disorders. *Vet Radiol & Ultrasound* , 44 (4), p. 380-391.

Teske, E., Naan, E., & al. (2002). Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. *Mol Cell Endocrinol* , 1-2, 251-255.

Tidwell, A. (2007). Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. In D. Thrall, *Textbook of veterinary diagnostic radiology* (5th ed., p. 50-77). Philadelphia: Saunders.

Tidwell, A., & Jones, J. (1999). Advanced imaging concepts: a pictorial glossary of CT and MRI technology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* , 14 (2), 65-111.

Unal, D., Sedelaar, J., Van Leenders, G., Wijkstra, H., Debruyne, F., & De la Rosette, J. (2000). Three-dimensional and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. *B J U Int* , 86, p. 58-64.

Vignoli, M. (2005). Tomografia Computerizzata. In D. Boscia, L. Baracchini, F. Rossi, & M. Vignoli, *Radiologia del cane e del gatto* (p. 371-392). Milano: Poletto Editore.

Vignoli, M., Russo, M., Catone, G., Rossi, F., Attanasi, G., Terragni, R., et al. (2011). Assessment of vascular perfusion kinetics using contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of prostatic disease in dogs. *Reprod Dom Anim* , 46 (2), 209-213.

Von Herbay, A., Vogt, C., Willers, R., & Haussinger, D. (2004). Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue-differentiation between benign and malignant hepatic lesions. *J Ultrasound Med* , 23, 1557-1568.

Winter, M., Locke, J., & Pennick, D. (2006). Imaging diagnosis of urinary obstruction secondary to prostatic lymphoma in a young dog. *Vet Radiol & Ultrasound* , 47, p. 597-601.

Wrobel, K. (2000). Apparato genitale maschile. In H. Dellmann, & J. Eurel, *Istologia ed anatomia microscopica veterinaria* (p. 303-329). Milano: Casa editrice Ambrosiana.

Zohil, A., & Castellano, C. (1995). Prepubic and transrectal ultrasonography of canine prostate: a comparative study. *Vet Radiol & Ultrasound* , 36, 393-396.